# Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

## ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

Месяц назад Павел Иванович заметил ухудшение памяти, внимания, легкую слабость в руке и ноге

**Сегодня он выиграл партию в шахматы**

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы [1–5]
- Улучшает познавательные функции при сосудистых и нейродегенеративных когнитивных расстройствах [6, 7]
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции [1, 8]

**Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтерах, Австрия.

1. Muresanu D. F., Heiss W. D., Hoemberg V., Guekht A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P. , Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415–428; 3. Chen C. C., Wei S. T., Tsaia S. C., Chen X. X., Cho D. Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec; 27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;7(3):12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587–99; 6. Guekht A. B., Moessler H., Novak P. H., Gusev E. I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J. V. , Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5–6:332–347; 8. Чуканова Е.И., Сравнительный анализ эффективности Церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Трудный пациент, 2011, № 1, Т. 9, с. 35–39

**Quality from Austria.**
Trusted partner for over 2 million patients.

EVER PHARMA

**Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**
**При возникновении побочных реакций, в том числе не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу или в представительство компании.**

**ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»**
107061, Москва, Преображенская пл., дом 8
Телефон: +7 (495) 933 87 02
Факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERE\RUS\2019\02\354
Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ ● №9 (2019) ● НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

РЕМЕДИУМ ГРУППА

# медицинский совет

2019 | №9

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

# НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

# Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

## Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия[1]

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии[2]
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов[1]
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии[3]

### Широкая линейка доз и лекарственных форм[1]

- 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-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.
**Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях — анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°С, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.


Литература:
1. Инструкции по применению препарата Берлитион®300 № ПN011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПN011434/01-020911 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 ll Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114–121


Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПN011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион ®300 № ПN011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.


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



RU_BER_06_2017. Одобрено 22.12.2017. Действителен до 12.2019


БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ


Реклама


# ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2019 ГОД

## «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

РЕМЕДИУМ ГРУППА

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

**Годовая подписка на 2019 год – 6 534 руб.**
**Подписка на I полугодие 2019 года – 3 630 руб.**

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

- **«Пресса России»** — индекс **88144**
- **«Подписные издания», Официальный каталог ФГУП «Почта России»** — индекс **П5802**

## ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

**у официального дилера:**

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

**у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:**

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

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

**ООО «Урал-пресс»**, (филиалы в 52 регионахРоссии), тел. (495) 789-86-36, www.ural-press.ru

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

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

## ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

(495) 780-34-25 (495) 780-34-26 podpiska@remedium.ru

## ЛЬГОТНАЯ ПОДПИСКА СО СКИДКОЙ

На наших сайтах: **www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,** на выставках и семинарах, e-mail: podpiska@remedium.ru

| СЧЕТ № МС/900-19 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| № | Наименование товара | Ед. измерения | Кол-во | Цена, руб. |
| 1 | Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2019 год | комплект | 1 | 6 534,00 |
| | | | Итого | 6 534,00 |
| | | | В том числе НДС | 594,00 |
| | | | Всего к оплате | 6 534,00 |

К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.

Руководитель предприятия _____ (Макарова Е.Н.)

| ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ | | |
|---|---|---|
| Получатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» ИНН 7701669956\770101001 | р/счет | 40702810438000059976 |
| Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва | БИК | 044525225 |
| | К/Сч. № | 30101810400000000225 |

**АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ WWW.MED-SOVET.PRO**

# ЭПИЛЕПСИЯ: дифференциальная диагностика и купирование приступов

медицинский совет
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Эпилептические приступы необходимо дифференцировать с другими пароксизмальными состояниями неэпилептической природы: психогенными приступами, обмороками, вегетативными кризами, состояниями измененного сознания при психических заболеваниях и т.д.[1]

## Дифференциальная диагностика эпилептических приступов[1]

| Показатели | Эпилептический приступ | Обмороки | Панические атаки | Кардиологическая патология |
|---|---|---|---|---|
| Анамнез | Указания на перенесенную ЧМТ, нейроинфекцию, инсульт, злоупотребление алкоголем или ЛС, наличие эпилепсии у родственников | Прием пациентом лекарственных средств, снижающих АД | Тревожное состояние пациента | Перенесенные или сопутствующие заболевания сердца |
| Провоцирующие факторы | Депривация сна, прием алкоголя, яркий мелькающий свет | Физическое напряжение, медицинские процедуры, изменение положения головы и движения в шее | Социальные стрессы | Физическое напряжение |
| Предшествующие симптомы | Короткие по длительности ощущения (уже виденного, различные запахи, дискомфорт в животе, расстройства чувствительности и др.) | Изменение зрения (потемнение в глазах), слабость | Различные опасения, дереализация, одышка, парестезии | Ощущение перебоев в сердце |
| Клинические проявления приступа | Судороги (тонические, клонические, тонико-клонические), автоматизированные движения, цианоз, прикус языка, непроизвольное мочеиспускание и др. | Бледность, могут быть легкие короткие мышечные подергивания или мышечное напряжение | Ажитация, быстрое дыхание, напряжение рук | Бледность, могут быть легкие короткие мышечные подергивания или мышечное напряжение |
| Симптомы после приступа | Дезориентация, мышечные боли, сон, очаговая неврологическая симптоматика, прикус языка | Чувство усталости | Чувство усталости | Чувство усталости |

**Вальпроаты** – препараты первого ряда для лечения всех форм эпилепсии, в том числе при затруднении в определении формы заболевания[1–7].

**Они имеют ряд преимуществ[1–7]:**

- значительный опыт применения (более 40 лет)
- используются у 75–95% пациентов с эпилепсией
- наиболее широкий спектр действия и терапевтический интервал
- высокий профиль эффективности и благоприятный профиль переносимости
- не оказывают угнетающего действия на дыхание
- отсутствие эффекта селективного усугубления и аггравации приступов

## Выбор препарата в соответствии с типом приступа[1–7]

| Тип приступа | Препарат 1-й линии | Препарат 2-й линии | Дополнительный препарат |
|---|---|---|---|
| Генерализованный тонико-клонический | Вальпроат<br>Карбамазепин<br>Ламотриджин | Вальпроат<br>Клобазам<br>Ламотриджин<br>Леветирацетам<br>Топирамат | |
| Тонический или атонический | Вальпроат | Ламотриджин | Руфинамид<br>Топирамат |
| Абсансы | Вальпроат<br>Этосуксимид<br>Ламотриджин | Этосуксимид<br>Ламотриджин | |
| Миоклонии | Вальпроат<br>Леветирацетам<br>Топирамат | Вальпроат<br>Леветирацетам<br>Топирамат | Клобазам<br>Клоназепам<br>Пирацетам<br>Зонисамид |
| Фокальный | Вальпроат<br>Карбамазепин<br>Ламотриджин<br>Леветирацетам<br>Окскарбазепин | Вальпроат<br>Габапентин<br>Топирамат<br>Карбамазепин<br>Ламотриджин<br>Леветирацетам<br>Окскарбазепин<br>Клобазам | Эсликарбазепина ацетат<br>Лакосамид<br>Фенобарбитал<br>Фенитоин<br>Прегабалин<br>Вигабатрин<br>Зонисамид |
| Вегетативно-висцеральные | Вальпроат<br>Клоназепам | Карбамазепин | |
| Недифференцированные | Вальпроат | | |

1. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 688 с. 2. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813 (дата обращения – 28.02.2019). 3. Колягин В.В. Этиология, классификация и лечение эпилепсии: пособие для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВА, 2010. – 40 с. 4. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, диагностика и лечение: пособие для врачей / Колягин В.В. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. – 80 с. 5. Малинина Е.В. и соавт. Эпилепсия в таблицах и схемах (клинические, терапевтические и социальные аспекты). Учебное пособие предназначено для слушателей системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей по специальности «Психиатрия» 14.01.06. Челябинск, 2014. – 56 с. 6. Одинак М.М. и соавт. Сравнительный анализ эффективности противосудорожных препаратов при эпилептическом статусе // Скорая медицинская помощь, 2015. Т. 16. № 1. С. 42–48. 7. Мухин К.Ю. и соавт. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов // Русский журнал детской неврологии, 2014. № 4. С. 30–39.

РЕМЕДИУМ ГРУППА

© ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2019

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

# КОНВУЛЕКС®

вальпроевая кислота

Препарат первой линии терапии эпилепсии различной этиологии[1,2]

Капли для приема внутрь
300 мг/мл

- **Не требует предварительного разведения[1]**
- **Включен в укладку и наборы для оказания СМП[3]**
- **Не подлежит ПКУ[4]**
- **Единственная лекарственная форма «капли для приема внутрь» среди препаратов вальпроевой кислоты, зарегистрированных в РФ[5]**

Рег. номер: П N011170/02 от 06.05.2010

Раствор для внутривенного введения 100 мг/мл

Рег. номер: ЛС-002567 от 01.11.2011

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг и 500 мг

Рег. номер: П N015315/01 от 29.05.2009

Сироп для детей
50 мг/мл

Рег. номер: П N011170/01 от 12.05.2010

- Многообразие лекарственных форм и форм выпуска
- Гибкость дозирования и возрастная преемственность форм и дозировок
- Произведено в Австрии в соответствии со стандартами GMP*

**1.** Инструкция по медицинскому применению препарата Конвулекс® раствор для внутривенного введения 100 мг/мл. **2.** The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care // NICE. 2012. – Эпилепсия: диагностика и лечение эпилепсии у взрослых и детей при первичной и вторичной терапии. **3.** Приказ МЗ РФ от 22.01.2016 г. №36н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями укладок и наборов для оказания скорой медицинской помощи».Зарегистрирован в Минюсте России 24.02.2016, №41191. **4.** Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22.04.2014 г. №183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету». **5.** По данным Государственного реестра лекарственных средств, а также по данным из открытых источников производителей (официальных сайтов, публикаций), дата запроса: 19.04.2019 г.

Для того, чтобы убедиться в отсутствии той или иной лекарственной формы (на примере вальпроевой кислоты) необходимо: вбить «Вальпроевая кислота» в поиске; открывается список всех препаратов и форм выпуска (по ссылке http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%D0%92%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F+%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0&FR=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&reqtype=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1);в списке только один препарат имеет лекарственную форму "капли" – Конвулекс(R) ООО «Валеант»

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Реклама.

* GMP– Good Manufacturing Practice (англ.яз) -– Надлежащая производственная практика (русск. яз)

RUS-NEU-CNV-04-2019-1663

ООО «ВАЛЕАНТ»: Россия, 115162,
г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5
Тел.: +7 495 510 2879, факс: +7 495 510 2879

BAUSCH+ Health

# КОНВУЛЕКС®

## раствор для внутривенного введения

### Основные преимущества:

- Удобен в применении (не требует предварительного разведения)[1,2,3,4]
- Включен в укладку и наборы для оказания СМП[6]
- Широкий терапевтический интервал[1,2,3,4]
- Единственный готовый раствор вальпроевой кислоты, зарегистрированный в РФ[7]
- Оказывает минимальное действие на сердечно-сосудистую и дыхательную систему[1,2,3,4,5]
- Не влияет на уровень сознания пациента[1,2,3,4]
- Легкость перевода пациента от внутривенной к пероральной терапии препаратом[1,2,3,4]

РУ ЛС-002567 от 01.11.2011

**1.** Инструкция по медицинскому применению раствор для внутривенного введения 100 мг/мл, в упаковке 5 ампул по 5 мл. (РУ ЛС-002567 от 01.11.11)
**2.** Федин А.И. Применение вальпроевой кислоты при эпилептическом статусе. Нервные болезни №3, 2011.
**3.** Карлов В.А., Лебедева А.В., Сидоров А.М., Бараташвили В.Л., Хомутов В.Е. Опыт применения инъекционной формы вальпроевой кислоты (конвулекс) у больных с серийными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом на догоспитальном этапе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика №1/2012.
**4.** Одинак М.М., Литвиненко И.В. Сравнительный анализ эффективности противосудорожных препаратов при эпилептическом статусе. Скорая медицинская помощь №1, 2015.
**5.** Trinka E. et al. Efficacy and Safety of Intravenous Valproate for Status Epilepticus: A Systematic Review (Тринка Е. и др. Эффективность и безопасность внутривенного вальпроата при эпилептическом статусе: методический обзор). CND Drugs. 2014 Jul;28(7):623-639.
**6.** Приказ МЗРФ № 36н от 24 февраля 2016
**7.** https://grls.rosminzdrav.ru

Реклама

медицинский совет
2019 | № 9
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РЕМЕДИУМ

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

**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

REMEDIUM

**FOUNDER AND PUBLISHER:**
REMEDIUM GROUP LLC

**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 6 июня 2019 г. Тираж 40 000 экз.
Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС
**© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2019**

**Tel./fax:** (495) 780-34-25/26/27(multi-line).
**Correspondence address:**
Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.www.remedium.ru, med-sovet.pro
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Certificate of Registration of Print Media No.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 June 6, 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 вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес 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.

16+

№9 2019

СОДЕРЖАНИЕ


**НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ** 6 **NEWS, DISCOVERIES AND EVENTS**

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ** **CEREBROVASCULAR DISEASES**

**В.А. ПАРФЕНОВ**
Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии 8
**Vladimir A. PARFENOV**
Combination and mutual effect of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease

**В.В. ЗАХАРОВ, В.В. ГРИНЮК, Н.В. ВАХНИНА, Е.Ю. КАЛИМЕЕВА**
Ведение коморбидных пациентов с хронической ишемией головного мозга и вертеброгенными болевыми синдромами 15
**Vladimir V. ZAKHAROV, Vladislav V. GRINYUK, Natalya V. VAKHNINA, Elena U. KALIMEEVA**
Treatment of comorbid patients with chronic brain ischemia and vertebrogenic pain syndromes

**Е.В. КОСТЕНКО, Л.В. ПЕТРОВА**
Транзиторные ишемические атаки: их значимость в прогрессировании цереброваскулярных заболеваний и актуальные вопросы медицинской реабилитации 22
**Elena V. KOSTENKO, Lyudmila V. PETROVA**
Transient ischemic attacks: their importance in the progression of cerebrovascular diseases and topical issues of medical rehabilitation

**ЭПИЛЕПСИЯ** **EPILEPSY**

**Н.В. ПИЗОВА**
Эпилепсия и когнитивные нарушения: какой антиконвульсант выбрать? 32
**Natalia V. PISOVA**
Epilepsy and cognitive impairment. How to choose an anticonvulsant drug?

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НС** **PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM DISEASES**

**О.В. КОТОВА, Е.С. АКАРАЧКОВА, А.А. БЕЛЯЕВ**
Неврологические осложнения сахарного диабета 40
**Olga V. KOTOVA, Elena S. ACARACHKOVA, Anton A. BELYAEV**
Neurological complications of diabetes mellitus

**ПАРКИНСОНИЗМ** **PARKINSONISM**

**Н.В. ТИТОВА, Ю.Н. БЕЗДОЛЬНЫЙ, И.В. ШТУЧНЫЙ, Д.А. СИБЕЦКИЙ**
Тремор при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе: практические аспекты дифференциальной диагностики 46
**Natalia V. TITOVA, Yuri N. BEZDOLNY, Igor V. SHTUCHNY, Daniil A. SIBETSKY**
Tremor in Parkinson's disease and essential tremor: practical aspects of differential diagnosis

## ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Н.В. ХАЧАНОВА**
Клиническая эффективность и безопасность алемтузумаба в постмаркетинговой практике — 56

**Д.Л. КЛАБУКОВА, М.В. ДАВЫДОВСКАЯ**
Долгосрочные результаты терапии рассеянного склероза окрелизумабом: клиническая и МРТ-эффективность и профиль безопасности — 64

## РЕВМАТОЛОГИЯ

**О.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ, Н.В. ДЕМИН, А.В. СМИРНОВ, Н.В. ТОРОПЦОВА**
Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии у женщин в постменопаузе с системной склеродермией — 72

**М.С. СВЕТЛОВА**
Эффективность Терафлекса Хондрокрема Форте в комплексном лечении остеоартрита коленных суставов — 81

**Д.В. БУХАНОВА, Б.С. БЕЛОВ, Г.М. ТАРАСОВА, С.К. СОЛОВЬЕВ, Л.П. АНАНЬЕВА, Т.В. ПОПКОВА, А.В. ГОРДЕЕВ, Ю.В. МУРАВЬЕВ, С.И. ГЛУХОВА**
Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) — 86

**С.К. СОЛОВЬЕВ, А.А. МЕСНЯНКИНА, Е.А. АСЕЕВА**
Перспективы анти-BLyS-терапии системной красной волчанки — 92

**Е.П. ШАРАПОВА, Л.И. АЛЕКСЕЕВА**
Применение препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте при остеоартрите крупных суставов и болях в нижней части спины — 96

**В.В. ЦУРКО, И.В. ЕГОРОВ, Н.В. МАЛЫШЕВА**
Клиническое наблюдение пациента с анкилозирующим спондилоартритом (болезнь Бехтерева) — 103

## ПРАКТИКА

**Е.А. УШКАЛОВА, С.К. ЗЫРЯНОВ, К.Э. ЗАТОЛОЧИНА**
Безопасность и переносимость НПВС: фокус на ацеклофенак — 110

## DEMYELINATING DISEASE

**Natalia V. KHACHANOVA**
Clinical efficacy and safety of alemtuzumab in postmarketing practice — 56

**Daria L. KLABUKOVA, Maria B. DAVYDOVSKAYA**
Ocrelizumab therapy and long-term outcomes in multiple sclerosis: clinical and MRI-efficacy and safety profile — 64

## RHEUMATOLOGY

**Olga V. DOBROVOLSKAYA, Nikolai V. DEMIN, Alexander V. SMIRNOV, Natalia V. TOROPTSOVA**
Bone mineral density status and the need for anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women with systemic scleroderma — 72

**Marina S. SVETLOVA**
Efficacy of Theraflex Chondrocream Forte in the combination treatment of knee osteoarthritis — 81

**Daria V. BUKHANOVA, Boris S. BELOV, Galina M. TARASOVA, Sergey K. SOLOVIEV, Lidia P. ANANYEVA, Tatyana V. POPKOVA, Andrey V. GORDEEV, Yuri V. MURAVYOV, Svetlana I. GLUKHOVA**
Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI RIR named after V.A. Nasonova) — 86

**Sergey K. SOLOVYEV, Anna A. MESNYANKINA, Elena A. ASEEVA**
Prospects for anti-BLyS treatment of systemic lupus erythematosus — 92

**Eugenia P. SHARAPOVA, Lyudmila I. ALEKSEEVA**
Use of Artra and Artra MSM Forte in osteoarthritis of the large joints and low back pain — 96

**Vladimir V. TSURKO, Ilya V. EGOROV, Natalya V. MALYSHEVA**
Clinical observation of a patient with ankylosing spondylarthritis (Bechterew's disease) — 103

## PRACTICE

**Elena A. USHKALOVA, Sergey K. ZYRYANOV, Karina E. ZATOLOCHINA**
Safety and tolerability of nsaids: focus on aceclofenac — 110

медицинский совет
2019 | №9
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

## 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 рентгенорадиологии» 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

**Гаращенко 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

**Минушкин 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 МГСМУ 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

**Свистушкин 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

**Хашукоева 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

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

**Юренева 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 НМИЦ ПМ МЗ РФ

медицинский совет
2019 | №9
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**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

**Buralkina 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 Sverzhevskiy 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)

**Mkrtumyan 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.

**Prilepskaya 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 FGBOU 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, FBGU Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBOU 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 Center 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

## НАЗАЛЬНЫЙ СПРЕЙ ЭФФЕКТИВЕН ПРОТИВ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ

Результаты многоцентровых клинических исследований III фазы подтверждают эффективность экспериментального интраназального спрея с эскетамином (esketamine) в терапии клинической депрессии, устойчивой к уже существующим методам лечения.

Плацебо-контролируемое клиническое исследование прошло в 39 амбулаторных медицинских учреждениях с августа 2015 г. по июнь 2017-го. Всего в исследовании приняли участие 200 взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой клинической депрессией, которые не ответили на лечение как минимум двумя стандартными антидепрессантами.

Как показали собранные данные, в группе применения эскетамина с базовыми антидепрессантами показатели улучшения состояния пациентов были лучше, чем в группе контроля (плацебо + базовый антидепрессант).

В 2016 г. эскетамину был предоставлен статус принципиально нового лекарственного средства. Если регуляторы примут решение о регистрации лекарственного средства, то эскетамин (esketamine) станет первым за 50 лет антидепрессантом с принципиально новым принципом действия.

## ОБНАРУЖЕНА СВЯЗЬ ИНСУЛЬТА С ОДОНТОГЕННЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Впервые финским исследователям удалось выявить ДНК бактерий ротовой полости в эмболах сосудов головного мозга, которые стали причиной развития инсульта. Исследование было опубликовано в Journal of the American Heart Association.

Авторы работы провели анализ аспиратов тромботических масс, извлеченных хирургами из головного мозга 75 пациентов с инсультом, поступивших в отделение скорой помощи. Оказалось, что 79% аспиратов содержат ДНК бактерий, обычно обитающих на поверхности зубов.

Исследование было частью масштабного проекта Университета Тампере, в рамках которого в течение 10 лет изучается влияние бактериальной инфекции на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Ранее сотрудники университета показали, что одонтогенные микроорганизмы присутствуют в артериальной крови пациентов, перенесших инфаркт.

## ПРАВИТЕЛЬСТВО УЖЕСТОЧИЛО МЕРЫ КОНТРОЛЯ НАД ОБОРОТОМ ТРОПИКАМИДА, ТАПЕНТАДОЛА И ПРЕГАБАЛИНА

Премьер-министр РФ Дмитрий Медведев подписал постановление правительства, ужесточающее наказание за незаконный оборот лекарственных препаратов тропикамида, тапентадола и прегабалина.

Постановление Правительства №667 от 27.05.2019 вносит наименования трех препаратов в список сильнодействующих и ядовитых веществ, оборот которых подпадает под ст. 234 УК РФ. В настоящее время все три препарата отпускаются в аптеках по рецептам и подлежат предметно-количественному учету. Однако Минздрав, подготовивший проект постановления, считает данную меру контроля недостаточной. Ведомство неоднократно указывало на рост числа случаев немедицинского употребления данных лекарственных средств, а также на значительный спрос, которым они пользуются на нелегальном рынке лекарств.

Статья 234 УК РФ предусматривает наказание за незаконное изготовление, приобретение, хранение и сбыт сильнодействующих или ядовитых веществ, не являющихся наркотическими или психотропными средствами. Она предусматривает наказания в виде штрафа в размере до 40 тыс. руб. или трехмесячной зарплаты либо обязательные работы на срок до 15 суток, исправительные или принудительные работы на срок до 1 года, ограничение или лишение свободы на срок до 3 лет.

## НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ПОЯВИТСЯ В РФ

Sanofi объявила о выводе на российский рынок сарилумаба, предназначенного для лечения пациентов с ревматоидным артритом умеренной или высокой активности.

Сарилумаб – человеческое моноклональное антитело, ингибитор рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6), показан для лечения взрослых пациентов с РА умеренной или высокой степенью активности при недостаточном ответе на терапию одним или несколькими болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП) или при их непереносимости. Сарилумаб может использоваться в качестве монотерапии при непереносимости метотрексата или при нецелесообразности терапии метотрексатом.

Были проведены семь клинических исследований IIb/III фазы с участием более 2 500 пациентов. В опорных исследованиях было показано, что у пациентов, не достигших ответа на лечение метотрексатом, сарилумаб может купировать симптомы РА в разных популяциях пациентов и обеспечивать контроль над заболеванием уже через две недели после начала лечения.

Собранные данные также подтвердили, что применение сарилумаба в комбинации с метотрексатом приводит к снижению выраженности признаков и симптомов РА, улучшению функционального статуса и значительному снижению степени повреждения суставов у взрослых пациентов с РА, не достигших достаточного ответа на терапию метотрексатом. Кроме того, было показано, что у пациентов с РА, у которых отмечалась непереносимость и недостаточная эффективность метотрексата, монотерапия сарилумабом превосходила лечение адалимумабом по снижению показателей DAS28-ESR, достижению пациентами ACR 20/50/70 и более высокому уровню HAQ-DI.

# Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

## Вазодилатирующее средство[1]
## Антиагрегант[1]

**Обладает сосудорасширяющими свойствами[1]**

**Препятствует агрегации тромбоцитов[1]**

**Улучшает микроциркуляцию[1]**

**Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120[1]**
**Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40[1]**

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил®N25, Курантил®N75 (МНН: дипиридамол). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (>1/10000<1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамол при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамол усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил® N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (N016001/01-190112 и ПN016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (ПN013897/01-280312 и ПN013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (П N013899/01-280312 и ПN013899/01-040614). Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПN016001/01-190112 и ПN016001/01-26092014), Курантил® N25 (ПN013897/01-280312 и ПN013897/01-290514), Курантил® N75 (ПN013899/01-280312 и П N013899/01-040614)

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. http://www.berlin-chemie.ru
RU_CUR_12_2017. Одобрено 28.11.2017. Реклама

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-8-13

# Сочетание и взаимовлияние

## БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

**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**

**Болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярная патология и их сочетание представляют наиболее частую причину когнитивных нарушений (КН) и вследствие этого инвалидности пожилых людей. Анализируются взаимовлияние, проявления и диагностика БА и сосудистых КН. Наличие сосудистого компонента в развитии КН указывает на возможность их профилактики. Лечение КН основано на коррекции сосудистых факторов, нелекарственных и лекарственных методах улучшения когнитивных функций. При деменции эффективны психосоциальные и поведенческие методы, когнитивный тренинг, ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и мемантин. Обсуждается использование церебролизина при БА и сосудистых КН.**

***Ключевые слова:*** *цереброваскулярные заболевания, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, сосудистые факторы риска когнитивных нарушений, противодементные средства, церебролизин*

***Для цитирования:*** Парфенов В.А. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. Медицинский совет. 2019; 9: *Медицинский совет.* 2019; 9: 8-13. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-8-13.

***Конфликт интересов:*** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Combination and mutual effect

## OF ALZHEIMER'S DISEASE AND CEREBROVASCULAR DISEASE

**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**

**Alzheimer's disease (AD), cerebrovascular disease and their combination are the most common causes of cognitive impairment (CI) and therefore disability in senior citizens. Mutual influences, manifestations and diagnostics of AD and vascular CI are analyzed. The presence of a vascular component in the development of CI indicates the possibility of their prevention. Treatment of CI is based on correction of vascular factors, non-drug and drug methods to improve cognitive functions. Psychosocial and behavioral methods, cognitive training, central acetylcholinesterase inhibitors and memantine are effective in dementia. The use of cerebrolysine in AD and vascular CI is discussed.**

***Keywords:*** *cerebrovascular disease, Alzheimer's disease, vascular dementia, vascular risk factors for cognitive impairment, anti-dementia medications, cerebrolysin*

***For citing:*** Parfenov V.A. Combination and mutual effect of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 8-13. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-8-13.

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

Когнитивные нарушения (КН) – одна из наиболее частых причин инвалидности у людей пожилого возраста: в настоящее время 25–35 млн людей страдают выраженными КН (деменцией, большим нейрокогнитивным дефектом), и каждый год регистрируется от 5 до 7 млн новых случаев деменции [1]. Число больных деменцией может увеличиться в 2 раза к 2030 г. и в 3 раза к 2050 г., поэтому предупреждение развития и прогрессирования КН расценивается как приоритетная проблема здравоохранения [1].

Наиболее частая причина КН, составляющая около 60% всех случаев деменции, – болезнь Альцгеймера (БА), около 10–15% случаев деменции вызваны цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ), сочетание цереброваскулярной патологии и БА отмечается в большинстве случаев деменции [2].

## БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В патогенезе БА ведущее значение придается нарушению метаболизма предшественника амилоидного белка, который вначале располагается диффузно, а затем скапливается в виде так называемых «сенильных» бляшек; морфологическим маркером БА служит также белок тау-протеин, накапливающийся внутри нейронов в форме сплетений фибрилл (нейрофибриллярные сплетения) [2]. Гибель нейронов в коре головного мозга носит диффузный характер с преобладанием в медиобазальных отделах лобных долей, гиппокампе, ассоциативных зонах височной и теменной долей.

В клинической картине БА обычно преобладают нарушения памяти преимущественно на текущие события при сохранности семантической памяти (общие знания и представления) и процедурной памяти (навыки, способность к обучению), что определяется как гиппокампальный тип мнестических расстройств [3, 4]. Реже в клинической картине БА преобладают зрительно-пространственные расстройства, речевые нарушения или расстройства исполнительных функций и поведенческие нарушения. При прогрессировании болезни возникают снижение критики к своему состоянию, нарушения пространственного гнозиса и праксиса, речи и управляющих функций.

Диагноз «БА» основывается на типичной клинической картине, постепенном развитии симптомов, их постоянном прогрессировании и отсутствии данных за другую причину КН [3, 4]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обычно выявляет атрофию в височной, теменной и лобной долях (с преобладанием в медиальных отделах височных долей) и позволяет исключить многие другие болезни, проявляющиеся КН. Большое значение в диагностике БА, особенно еще на этапе недементных (умеренных) КН, имеет выявление биологических маркеров: исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), в которой снижается концентрация бета-амилоида, но повышается содержание тау-протеина, что отражает нейродегенеративный процесс. Другой информативный метод исследования – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), позволяющая выявить снижение метаболизма и(или) повышенное образование бета-амилоида в головном мозге. К сожалению, исследование биологических маркеров деменции очень редко используется в нашей стране.

На стадии легкой деменции пациент может проживать дома один, полностью себя обслуживать, ходить в ближайший магазин. Страдают лишь наиболее сложные виды повседневной деятельности: работа, социальное взаимодействие, осуществление финансовых операций, ориентировка на малознакомой местности. При оценке когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) пациенты с легкой деменцией обычно набирают 20–24 балла.

Переход на стадию умеренной деменции (обычно КШОПС – 10–19 баллов) характеризуется невозможностью проживать самостоятельно. Пациенты утрачивают часть бытовых навыков, нуждаются в подсказках и напоминаниях при самообслуживании. Для этой стадии весьма характерно развитие поведенческих нарушений. Наиболее часто отмечается бред ущерба: пациенты подозревают своих ближайших родственников в неблаговидных поступках и намерениях («воруют вещи, собираются выгнать из дома, сдать в дом инвалидов» и т. д.). Возможны неадекватное двигательное поведение (бесцельное перебирание вещей, хождение из угла в угол, уход из дома); нарушение цикла «сон – бодрствование» (сонливость днем и психомоторное возбуждение ночью); изменение пищевого поведения (повышенная тяга к сладкому, обжорство, анорексия или др.); острая спутанность сознания (делирий) со значительным ухудшением выраженности КН, усугублением дезориентировки в месте и времени.

Стадия тяжелой деменции (обычно КШОПС – 0–10 баллов) характеризуется прогрессирующей утратой бытовых навыков, трудностями, а затем и невозможностью самообслуживания. Такие пациенты не могут быть предоставлены сами себе даже на короткое время, нуждаются в постоянном постороннем уходе. Постепенно утрачиваются речь, тазовые функции, возможность самостоятельно принимать пищу. В конечной стадии больной бездейственно сидит или неподвижно лежит в кровати. Летальный исход чаще всего наступает от присоединяющихся инфекционных или соматических заболеваний.

## СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Американская ассоциация кардиологов/специалистов по инсульту предложила для практического применения критерии сосудистых КН, согласно которым те рассматриваются как КН, связанные с цереброваскулярной патологией, что подтверждается наличием КН и перенесенным инсультом или признаками сосудистого поражения головного мозга по данным нейровизуализации [5].

Перенесенный инсульт, как клинически явный, так и «немой», выявляемый при рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или МРТ головного мозга, представляет собой основной фактор риска развития сосудистых КН [3, 5, 6]. Развитие сосудистой деменции возможно вследствие поражения стратегических для когнитивных функций областей головного мозга (префронтальная кора,

медиальные отделы височных долей, зрительный бугор, структуры лимбической системы, хвостатое ядро, угловая извилина); множественного очагового поражения серого и белого вещества или диффузного обширного поражения белого вещества (лейкоэнцефалопатия).

Более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, обнаруживаются КН, и у 6–32% пациентов они достигают степени деменции [3, 5]. По данным КШОПС, КН обнаруживаются у 24–39% пациентов, но при использовании развернутого нейропсихологического опросника они выявляются у подавляющего большинства (96%) пациентов через 3 месяца с момента инсульта [7].

Поражение мелких церебральных артерий (церебральная микроангиопатия) вследствие сахарного диабета, артериальной гипертензии, церебральной амилоидной ангиопатии и связанных с возрастом изменений расценивается как наиболее частая причина сосудистых КН в пожилом возрасте [8]. Церебральная микроангиопатия включает в себя патологический процесс, объединяющий поражение мелких артерий, венул и капилляров – лакуны и микрокровоизлияния, оцениваемые количественно, и поражение белого вещества, которое можно оценить по интенсивности в баллах или в объеме поражения [9].

Сосудистые КН проявляются различными неврологическими и нейропсихологическими синдромами, развитие которых определяется локализацией и выраженностью повреждения головного мозга [3, 4]. Возможно возникновение различных видов афазии, агнозии, апраксии, амнезии, нарушений управляющих функций. При диффузном поражении головного мозга обычно отмечаются замедленность когнитивных процессов, трудности концентрации внимания, повышенная утомляемость при умственной работе; сложности переключения внимания и смены парадигмы деятельности, инертность, персеверации; недостаточность когнитивного контроля, импульсивность при принятии решения; нарушения памяти по типу недостаточности воспроизведения и зрительно-пространственные расстройства. У части пациентов развиваются депрессия, эмоциональная лабильность, снижение мотивации и апатия.

На стадии выраженных КН отмечаются нарушения равновесия и ходьбы лобного характера (лобная дисбазия-дистазия), псевдобульбарный синдром, амиостатические расстройства [3, 4]. Характерны замедление ходьбы, укорочение и неравномерность шага, затруднение в начале движений, неустойчивость при поворотах и увеличение площади опоры.

● ***Таблица 1.*** Диагноз сосудистых когнитивных нарушений (по [6], с изм.)
● ***Table 1.*** Diagnosis of vascular cognitive impairment (by [6], with changes)

**А. Наличие одной из следующих клинических особенностей**

1. Развитие КН во временной связи с одним или несколькими ЦВЗ (возникновение КН сразу или постепенно в течение 3 месяцев после ЦВЗ; субкортикальное поражение может медленно прогрессировать).
ЦВЗ подтверждается наличием:
   а) инсульта, сопровождающегося когнитивным снижением;
   б) характерных для инсульта проявлений: гемипарез, центральный парез мышц лица, симптом Бабинского, чувствительные (включая зрительные) расстройства, псевдобульбарный синдром.
2. Преобладание среди КН замедления скорости усвоения информации, внимания, нарушений лобных исполнительных функций (при отсутствии инсульта или транзиторной ишемической атаки).
Наличие одного из следующих расстройств:
   а) раннее появление нарушений походки (мелкие шаги, проявления апраксии и атаксии); неустойчивость и частые неспровоцированные падения;
   б) нарушение мочеиспускания, которое не вызвано урологическим заболеванием;
   в) эмоциональные и личностные изменения в виде апатии, депрессии или слабодушия.

**Б. Наличие по данным МРТ или КТ одного из следующих признаков выраженного ЦВЗ.**

1. Одного большого инфаркта достаточно для развития умеренного сосудистого КН, двух больших инфарктов достаточно для развития деменции.
2. Одного обширного инфаркта или инфаркта в стратегических для когнитивных функций областях (преимущественно в области зрительного бугра, подкорковых ядер) достаточно для развития выраженных сосудистых КН.
3. Множественные (два и более) лакунарные инфаркты вне ствола головного мозга, один-два лакунарных инфаркта, особенно в стратегических для когнитивных функций областях головного мозга в сочетании с поражением белого вещества.
4. Обширное поражение белого вещества головного мозга.
5. Кровоизлияние в стратегических для когнитивных функций областях головного мозга или два кровоизлияния в мозг.

**Исключающие сосудистое КН критерии.**

1. История заболевания:
   а) раннее появление нарушений памяти или прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций в виде нарушений речи (транскортикальная сенсорная афазия), двигательных функций (апраксии), восприятия (агнозии) при отсутствии признаков по данным МРТ, КТ сосудистого поражения и истории развития инсульта;
   б) раннее и выраженное проявление паркинсонизма (вероятна деменция с тельцами Леви);
   в) по данным анамнеза вероятно другое неврологическое заболевание, позволяющее объяснить КН, например рассеянный склероз, энцефалит, токсическое или метаболическое поражение.
2. Нейроизображение: отсутствие или минимальное сосудистое поражение головного мозга по данным КТ или МРТ.
3. Наличие других заболеваний или состояний, способных вызвать КН:
   а) приводящие к КН заболевания, например опухоль головного мозга, рассеянный склероз, энцефалит;
   б) большая депрессия;
   в) токсические и дисметаболические расстройства.
4. Наличие биологических маркеров БА (типичные изменения уровней бета-амилоида и тау-протеина в ЦСЖ, повышение содержания бета-амилоида в головном мозге), которое исключает вероятную сосудистую деменцию, при этом возможно сочетание БА и ЦВЗ.

Диагноз сосудистых КН предполагается на основании ряда критериев (*табл. 1*).

**Общие факторы риска и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии**

Эпидемиологические и клинические исследования последних 20 лет показывают, что сосудистые КН и БА могут взаимно усиливать проявления друг друга и имеют одни и те же факторы риска развития и прогрессирования [10].

Перенесенный инсульт расценивается как провоцирующий фактор нейродегенеративного процесса [11, 12]. После инсульта риск развития сосудистых или дегенеративных (БА) КН повышен у курильщиков и пациентов, имеющих артериальную гипертензия, гиперлипидемию, сахарный диабет, мерцательную аритмию [11, 12]. Повторный инсульт, наличие повреждения головного мозга в анамнезе повышают вероятность развития КН; развитие деменции после первого инсульта, в свою очередь, повышает риск повторного инсульта [13]. В исследованиях с длительным наблюдением за больными, перенесшими инсульт, было показано, что через 4 года деменция имела место у 21,5% человек, причем более чем в одной трети случаев (37%) наблюдалась типичная клиническая картина БА [14].

Развитие БА и цереброваскулярной патологии связывается со многими сходными неизменяемыми и модифицируемыми факторами (*табл. 2*).

Если в среднем возрасте имеются сосудистые факторы риска, в пожилом возрасте повышается вероятность развития БА в среднем в 1,82 раза при низкой физической активности, в 1,61 при артериальной гипертензии, в 1,6 при ожирении, в 1,59 при курении, в 1,46 при сахарном диабете [15]. Сосудистые факторы риска способствуют накоплению бета-амилоида в головном мозге; наличие двух и более сосудистых факторов риска повышает в 2,9 раза образование бета-амилоида в головном мозге, определяемое по данным ПЭТ [16].

БА сама по себе повышает риск развития инсульта за счет церебральной амилоидной ангиопатии, характерной для этого заболевания [3, 5]. Частое сочетание БА и цереброваскулярной патологии отражает клинико-морфологические сопоставления: при аутопсии лакунарные инфаркты и лейкоэнцефалопатия выявляются у 16–48% больных с прижизненным диагнозом «БА», а морфологические признаки БА (сенильные бляшки и нейрофибриллярные сплетения) выявляются у 77% больных с прижизненным диагнозом «сосудистая деменция» [17].

Сочетание болезни мелких церебральных артерий и повышенного отложения бета-амилоида в головном мозге способствует более раннему клиническому развитию деменции и повышает скорость прогрессирования КН [18]. Сосудистый компонент имеет значение у большинства (до 82%) пациентов с БА [19]. Наличие цереброваскулярной патологии удваивает вероятность развития КН, роль сосудистого фактора наиболее существенна у пациентов старческого возраста [19].

Недавно был предложен термин «сосудистый компонент в развитии КН и деменции, включая БА» (Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia Including Alzheimer's Disease), который расценивается как

● ***Таблица 2.*** Факторы развития болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии

● ***Table 2.*** Factors of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease

| Неизменяемые | Модифицируемые | |
|---|---|---|
| | Провоцирующие факторы | Предупреждающие факторы |
| Увеличение возраста | Артериальная гипертензия | Антигипертензивная терапия |
| Наследственная предрасположенность | Гиперхолестеринемия | Статины |
| | Ожирение | Регулярная физическая активность |
| | Фибрилляция предсердий | Антикоагулянтная терапия |
| | Эмоциональные (депрессивные) расстройства | Активный образ жизни |
| | Курение | Умственная активность, образование |

перспективное направление в практическом разрешении проблемы смешанных КН [20]. Сосудистые факторы в развитии КН потенциально обратимы, поэтому представляют большой практический интерес в плане лечения и профилактики КН [20].

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение КН включает как лекарственные, так и нелекарственные методы, в настоящее время показана возможность улучшения когнитивных функций и замедления их прогрессирования, что имеет большое практическое значение. Активно изучаются методы профилактики КН, при этом предполагается важная роль активной умственной деятельности, физической активности, поддержания нормального артериального давления (АД) и профилактики инсульта как стратегий, позволяющих если не предупредить, то существенно замедлить развитие и прогрессирование КН.

Психосоциальные и поведенческие методы терапии составляют основу ведения пациентов с деменцией, их следует использовать как можно раньше после установления диагноза [3, 4]. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в профессиональной, социальной и бытовой сферах, показана стимуляция умственной деятельности, когнитивный тренинг. Большое значение имеет обучение родственников и близких уходу за пациентом на дому, следует стимулировать пациента к посильной интеллектуальной, бытовой и социальной активности, избегать его преждевременной и длительной госпитализации.

В качестве лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции при БА и сосудистой деменции, показана эффективность ацетилхолинергических препаратов (ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы) и мемантина, при этом в случае ЦВЗ эти лекарственные средства более эффективны при наличии сочетанной БА (смешанной деменции) [3, 4].

Целесообразность применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы при БА доказана и общепризнана, потому что ацетилхолинергический дефицит лежит в основе большинства как когнитивных, так и некогнитивных симптомов деменции. Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы обычно хорошо переносятся, но требуют постепенного (обычно в течение 1–3 месяцев) подбора оптимальной дозы. Среди побочных эффектов чаще всего наблюдаются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, понос, анорексия) и потеря веса. Данные побочные эффекты не представляют опасности для жизни и здоровья пациентов и проходят при отмене препарата или уменьшении дозы. Следует однако отметить, что эффект ингибиторов ацетилхолинэстеразы дозозависим, поэтому снижение дозы сопровождается закономерным уменьшением терапевтической эффективности.

Донепезил используется по 5–10 мг/сут один раз в день. Ривастигмин применяется по 3–12 мг/сут внутрь в два приема или в виде трансдермальной транспортной системы с медленным высвобождением препарата (4,6–9,5 мг/сут). Использование трансдермальной транспортной системы характеризуется лучшей переносимостью, что позволяет достоверно чаще достигнуть оптимальных терапевтических доз. Галантамин используется по 8–24 мг/сут в один (форма с медленным высвобождением препарата) или два приема (обычная лекарственная форма). Лечение ацетилхолинергическими средствами начинают с небольшой дозы, чтобы избежать побочных осложнений со стороны желудочно-кишечной системы (тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита), ее постепенно (в течение нескольких недель) увеличивают до терапевтической дозы.

Мемантина гидрохлорид – неконкурентный антагонист N-метил D-аспартат (NMDA) рецепторов – используется в большинстве стран мира для лечения БА. Блокада NMDA-рецепторов направлена на уменьшение эксайтотоксичности и патологического накопления кальция в нейронах. В настоящее время применение мемантина рассматривается как возможное средство лечения повышенной возбудимости и агрессивности у пациентов с деменцией. Терапевтическая доза мемантина составляет 10 мг 2 р/сут, при этом лечение начинают с 5 мг 1 р/сут и каждую неделю дозу постепенно увеличивают на 5 мг, чтобы достичь терапевтической дозы. Для длительного применения удобна таблетка мемантина 20 мг, которая принимается всего один раз в день.

Среди других лекарственных средств, применяемых для улучшения когнитивных функций, особое место занимает церебролизин, который применяется как при сосудистых КН, так и при БА. Церебролизин представляет собой натуральный препарат, полученный из головного мозга свиней и содержащий биологически активные полипептиды и аминокислоты; в эксперименте показано, что активные вещества церебролизина оказывают на нейроны головного мозга действие, аналогичное эффекту фактора роста нервов [21]. При использовании церебролизина отмечаются увеличение нейрональной пластичности и числа дендритов, образование новых синапсов, активация внутринейронального метаболизма, активация нейрогенеза, образование новых сосудов и улучшение кровоснабжения головного мозга [21].

Метаанализ, посвященный оценке эффективности церебролизина при БА и включивший результаты 6 исследований, показал, что церебролизин в ежедневной дозе от 10 до 60 мл в течение 4 недель улучшает когнитивные функции пациентов с БА (по КШОПС, шкале оценки глобального улучшения) и безопасен в применении [22]. Введение церебролизина в ежедневной дозе 30 мл 5 дней в неделю в течение 4 недель уменьшает выраженность клинических проявлений БА; полученный эффект сохраняется в течение 6 месяцев [23].

Результаты плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, проведенных в Канаде, Юго-Восточной Азии, Австрии и России, свидетельствуют, что внутривенное введение церебролизина по 10–60 мл/сут в течение 20–30 дней оказывает благоприятный эффект в отношении когнитивных функций и повседневного функционирования пациентов с КН различного происхождения [23]. По данным метаанализа 6 исследований больных сосудистой деменцией (597 пациентов), применение церебролизина в дозе 20–30 мл/сут улучшает когнитивные функции [24].

Применение церебролизина в остром периоде инсульта может способствовать не только улучшению когнитивных функций, но и функциональному восстановлению больных. В метаанализе, включившем 9 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых церебролизин использовался ежедневно в дозе 30–50 мл/сут в течение 10–21 дня начиная с первых 3 суток ишемического инсульта, было продемонстрировано достоверное преимущество церебролизина над плацебо через 21–30 дней по уменьшению выраженности неврологических нарушений, оцениваемых по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США, инвалидности по шкале Рэнкина через 90 дней с момента заболевания [25].

В случае деменции церебролизин используется в дополнении к приему противодементных средств (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин). Применение церебролизина у пациентов с БА повышает содержание мозгового нейротрофического фактора, что может способствовать замедлению прогрессирования заболевания и темпам когнитивного снижения [26]. Важно отметить, что высокое содержание мозгового нейротрофического фактора ассоциируется со снижением риска развития БА [27]. Применение комбинации церебролизина и донепезила у пациентов с БА легкой и средней степени показало, что использование церебролизина, но не донепезила ассоциируется с повышением мозгового нейротрофического фактора [26].

Выявление сосудистого фактора у пациента с КН указывает на необходимость его коррекции с целью предупреждения прогрессирования КН как сосудистого, так и нейродегенеративного характера [19].

Профилактика инсульта основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии, сахарного диабета, а в случае

ишемического инсульта – на антитромботической терапии, приеме статинов [28].

Нормализация АД представляет одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта [29]. У больных, перенесших инсульт, снижение АД на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется с замедлением развития КН и тенденцией к снижению случаев деменции [30]. Достижение нормального АД у пациентов, перенесших инсульт, рассматривается как ведущее направление профилактики развития и прогрессирования КН [29].

Для вторичной профилактики инсульта у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или церебральный инфаркт, требуется проведение антитромботической терапии, в большинстве случаев – использование статинов и у части пациентов (при наличии значительного стеноза внутренней сонной артерии) – проведение каротидной эндартерэктомии [28]. При перенесенных некардиоэмболических ишемических нарушениях мозгового кровообращения используют антитромбоцитарные средства: ацетилсалициловую кислоту (аспирин) в дозе 75–325 мг/сут, клопидогрел по 75 мг/сут или комбинацию 25 мг ацетилсалициловой кислоты и 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения (Агренокс) 2 р/сут. При перенесенных кардиоэмболических нарушениях мозгового кровообращения применяют варфарин в суточной дозе от 2,5 до 10 мг под контролем международного нормализующего коэффициента или при неклапанной фибрилляции предсердий – новые непрямые антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан).

При депрессии у больных с КН рекомендуются психотерапия и назначение антидепрессантов [3]. Следует избегать препаратов с холинолитическими свойствами, например трициклических антидепрессантов, использовать антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Для лечения нарушений сна целесообразны препараты мелатонина, небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов (золпидем, зопиклон).

При КН использование антипсихотических средств рекомендуется только при низком риске осложнений и(или) в тех случаях, когда нет эффекта от других методов терапии [3].

Внедрение в практику контроля сосудистых факторов риска способствует снижению частоты возникновения не только инсульта, но и деменции. Так, в Онтарио (Канада) на фоне проводимой программы контроля сосудистых факторов риска установлено снижение частоты развития инсульта в среднем на 32,4% и деменции на 7,4% [31].

В целом ранняя диагностика, эффективное лечение и профилактика КН, которые чаще всего в пожилом возрасте вызваны БА, цереброваскулярной патологией или их сочетанием, представляют актуальное направление современной медицины. Сочетание БА и цереброваскулярной патологии не только приводит к усилению степени КН, но и способствует взаимному усилению течения заболеваний. Поскольку сосудистые факторы риска потенциально обратимы, их коррекция представляет одно из наиболее перспективных направлений развития и профилактики КН.

Поступила/Received 13.05.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. World Health Organization, Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority [Internet] Geneva: World Health Organization; 2012.
2. Jellinger K.A. Neuropathology of dementia disorders. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2014;4:1-17.
3. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Cerebrovascular disease and dementia. 2nd ed. Edited by O'Brien J., Ames D., Gustafson L., et al. London; N.Y.: Martin Dunitz; 2004.
4. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014. 224 с. [Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive impairments. Moscow: Remedium, 2014. 224 p.] (In Russ.)
5. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42: 2672-2713.
6. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206-218.
7. Gutiérrez Pérez C., Savborg M., Pahlman U., et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26:622-629.
8. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013b;12:483-97.
9. Wardlaw J.M., Valdes Hernandez M.C., Munoz-Maniega S. What are White Matter Hyperintensities Made of? *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):e001140.
10. Benedictus M.R., van Harten A.C., Leeuwis A.E. White matter hyperintensities relate to clinical progression in subjective cognitive decline. *Stroke.* 2015;46:2661-2664.
11. Sun J.H., Tan L., Yu J.T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med.* 2014;2 (8):80.
12. Arba F., Quinn T., Hankey G.J., et al. Determinants of post-stroke cognitive impairment: analysis from VISTA. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(6):603-607.
13. Sibolt G., Curtze S., Melkas S., et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:722-726.
14. Altieri M., Di Piero V., Pasquini M. et al. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study. *Neurology.* 2004 Jun 22;62(12):2193-2197.
15. Norton S., Matthews F.E., Barnes D.E., et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014;13:788–794.
16. Gottesman R.F., Schneider A.L., Zhou Y., et al. Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. *JAMA.* 2017;317:1443–1450.
17. Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16(4):203-212.
18. Provenzano F.A., Muraskin J., Tosto G., et al. White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis: necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease? *JAMA Neurol.* 2013;70:455–461.
19. Nucera A., Hachinski V. Cerebrovascular and Alzheimer disease: fellow travelers or partners in crime? *J Neurochem.* 2018 Mar;144(5):513-516.
20. Snyder H.M., Corriveau R.A., Craft S., et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia Including Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement.* 2015;11(6):710-717.
21. Alvarez X.A., Fuentes P. Cerebrolysin in Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc).* 2011;47:487-513.
22. Wei Z.-H., He Q.-B., Wang H. et al. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatement of Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2007;3:84-91.
23. Plosker G.L., Gautheir S. Cerebrolysin: a review of its use in dementia. *Drugs Aging.* 2009;26:893-915.
24. Chen N., Yang M., Guo J., et al. Cerebrolyzin for VaD. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD008900.
25. Bornstein N.M., Guekht A., Vester J. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci.* 2018;39:629-640.
26. Alvarez X.A., Alvarez I., Iglesias O. et al. Synergistic Increase of Serum BDNF in Alzheimer Patients Treated with Cerebrolysin and Donepezil: Association with Cognitive Improvement in ApoE4 Cases. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2016;19(6):1-6.
27. Weinstein G., Beiser A.S., Choi S.H., et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. *JAMA Neurol.* 2014;71:55–61.
28. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25:457-507.
29. Gorelick P.B. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol.* 2014;71:1211-1213.
30. Ankolekar S., Geeganage C., Anderton P., et al. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):168-174.
31. Cerasuola J.O., Cipriano K.E., Sposato L.A. et al. Population based stroke and dementia incidence trends: age and sex variations. *Alzheimers Dement.* 2017;10:1081-1088.

КОНГРЕСС СОСТОИТСЯ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ СОВЕТА ФЕДЕРАЦИИ,
СЕЧЕНОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА И ПОДДЕРЖКЕ МЗ РФ

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР

Med Web Expo

13
ИЮНЯ

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

# HEALTH AGE
# АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ

ОТДЕЛ ПРОДАЖ
+7(985) 197 98 38
+7(495) 650 24 76

ВХОД ПО РЕГИСТРАЦИИ НА
САЙТЕ HEALTHAGE-FORUM.RU

НАШИ ПАРТНЕРЫ

Health age. АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ

КАЛИСТО

ИНВЕСТИЦИИ В МЕДИЦИНУ

Врачи вместе будь среди своих

Doc For You Врач для тебя

HEALTH_AGE

HEALTH AGE. АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ

Г. МОСКВА
УЛ. ТРУБЕЦКАЯ. Д 8

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-15-20

# Ведение коморбидных пациентов

## С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ВЕРТЕБРОГЕННЫМИ БОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ

**В.В. ЗАХАРОВ, В.В. ГРИНЮК, Н.В. ВАХНИНА, Е.Ю. КАЛИМЕЕВА**

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 авторах:***

**Захаров Владимир Владимирович –** 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) 883-26-83; e-mail: zakharovenator@gmail.com

**Гринюк Владислав Владимирович –** врач 1-го отделения университетской клинической больницы №3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); e-mail: zakharovenator@gmail.com

**Вахнина Наталья Васильевна –** к.м.н., 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); e-mail: zakharovenator@gmail.com

**Калимеева Елена Юрьевна –** 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); e-mail: zakharovenator@gmail.com

**РЕЗЮМЕ**

**Хроническая ишемия головного мозга и хронический болевой синдром – чрезвычайно распространенные патологические состояния, которые нередко наблюдаются у пациентов одновременно. Причиной коморбидности указанных состояний могут быть общие факторы риска, такие как пожилой возраст, малоподвижный образ жизни, синдром системного воспаления, эмоциональные расстройства. При ведении пациентов с цереброваскулярной патологией и хроническими болевыми синдромами следует воздействовать на общие механизмы формирования данных расстройств. Особенно важна коррекция микроциркуляторных расстройств, которые играют роль в развитии не только хронического ишемического поражения головного мозга, но и компрессионно-ишемической радикуло- и невропатии.**

***Ключевые слова:*** *хроническая ишемия головного мозга, хронический болевой синдром, микроангиопатия, лейкоареоз*

***Для цитирования:*** Захаров В.В., Гринюк В.В., Вахнина Н.В., Калимеева Е.Ю. Ведение коморбидных пациентов с хронической ишемией головного мозга и вертеброгенными болевыми синдромами. *Медицинский совет.* 2019; 9: 15-20. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-15-20.

***Конфликт интересов:*** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Treatment of comorbid patients

## WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA AND VERTEBROGENIC PAIN SYNDROMES

**Vladimir V. ZAKHAROV, Vladislav V. GRINYUK, Natalya V. VAKHNINA, Elena U. KALIMEEVA**

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:***

**Zakharov Vladimir Vladimirovich –** Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Heath of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 883-26-83; e-mail: zakharovenator@gmail.com

**Grinyuk Vladislav Vladimirovich –** Dr. of Sci. (Med.), a physician of the First Department of University Clinical Hospital No 3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Heath of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: zakharovenator@gmail.com

**Vakhnina Natalya Vasilyevna –** Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Heath of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(903) 710-73-25

**Kalimeeva Elena Yuryevna –** a postgraduate student of Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Heath of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: zakharovenator@gmail.com

**ABSTRACT**

**Chronic brain ischemia and chronic pain both appear to be an extremely wide-spread disease. The reasons of widespread comorbidity of ischemic brain disease and chronic pain are common risk factors: old age, decrease of physical activity, syndrome of systemic inflammation and emotional disturbances. Treatment of patients with cerebrovascular diseases and chronic pain should influence common mechanisms of these disorders. Correction of microcirculatory disturbances pays particular important role, because this is the mechanism not only of chronic cerebral ischemia but compressive-ischemic radiculo- and neuropathy also.**

***Keywords:*** *chronic brain ischemia, chronic pain syndrome, microangiopathy, leucoareosis*

***For citing:*** Zakharov V.V., Grinyuk V.V., Vakhnina N.V., Kalimeeva E.U. Treatment of comorbid patients with chronic brain ischemia and vertebrogenic pain syndromes. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 15-20. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-15-20.

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

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – одно из наиболее распространенных в неврологической практике патологических состояний, особенно среди пациентов пожилого возраста. Чаще всего причиной ХИМ является поражение сосудов небольшого калибра – так называемая церебральная микроангиопатия, классическими причинами которой являются артериальная гипертензия и сахарный диабет [1, 2]. Указанные заболевания сопровождаются нарушением функции эндотелия сосудов головного мозга, что, в свою очередь, ведет к сдвигу баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией в сторону вазоконстрикции, к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и развитию феномена сладжа и тромбоза в небольших сосудах [1, 2]. В результате развиваются как инфаркты мозга, так и микрокровоизлияния, причем в большинстве случаев их развитие не сопровождается клиникой инсульта (немые инфаркты или кровоизлияния). Морфологическим проявлением собственно хронического ишемического сосудистого поражения головного мозга является прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (лейкоареоз) [3–5].

По разным данным, хроническое сосудистое поражение головного мозга, не вызванное инсультом или вызванное не только инсультом, наблюдается у 70–95% пациентов пожилого и старческого возраста [6–9]. Так, De Leeuw F.E. и соавт. проанализировали МРТ 1077 пациентов в возрастном диапазоне от 60 до 90 лет. Согласно полученным данным, лишь 8% больных не имели нейрорадиологических признаков сосудистого поражения головного мозга [10]. В другом исследовании, выполненном Fei Han и соавт., с участием 1211 пациентов в возрасте 55,6 ± 9,3 года без инсульта в анамнезе лакунарные инфаркты выявлялись у 14,5%, микрокровоизлияния – у 10,6%, диффузное поражение перивентрикулярного белого вещества – у 72,1% и диффузное поражение глубокого белого вещества – у 65,4% [11].

Несмотря на широкое распространение ХИМ в популяции, поставить данный диагноз на ранней стадии чрезвычайно сложно. Это связано с тем, что симптомов, характерных исключительно для ХИМ первой степени, не существует [12]. Традиционно отечественные неврологи рассматривали в качестве начальных признаков ХИМ так называемые субъективные неврологические симптомы: головную боль, головокружение, шум в ушах или голове, повышенную утомляемость, нарушение сна, забывчивость. Однако данные симптомы могут быть вызваны совершенно другими заболеваниями: первичной головной болью, периферическими вестибулярными нарушениями, нейросенсорной тугоухостью. В настоящее время распространено представление о том, что в основе субъективных неврологических симптомов I стадии ДП лежат эмоциональные нарушения, связанные с лобной дисфункцией: так называемая сосудистая депрессия или расстройства тревожного спектра, эмоциональная лабильность [13–16].

Поэтому фактически достоверный диагноз ХИМ на ранней стадии можно установить только с помощью МРТ головного мозга, что неприменимо в широкой клинической практике. Кроме того, как известно, МРТ-признаки поражения белого и серого вещества головного мозга не всегда соотносятся с тяжестью клинических симптомов [17].

Поэтому в качестве главного ориентира для врачей в диагностике синдрома ХИМ в настоящее время позиционируются сосудистые когнитивные нарушения, которые, однако, наблюдаются уже на достаточно развернутых стадиях заболевания. Считается, что для диагностики синдрома ХИМ необходимо наличие когнитивных нарушений в виде лобной дисбазии, которые позже сопровождаются характерными нарушениями постуральной устойчивости и ходьбы [1, 2].

## БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ И ИХ ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ С ХИМ

Хронический болевой синдром (ХБС) также является одним из наиболее распространенных патологических состояний. По данным европейских эпидемиологических исследований, приблизительно 19% из общего числа пациентов, обратившихся к врачам по любой причине, страдают хронической болью [18]. При этом материальные потери только в США от ХБС составляют от 560 до 635 млрд $ в год. Эта сумма включает затраты на здравоохранение, а также потери от снижения производительности труда, невыхода на работу и пр. [19].

Согласно академическому определению, боль, которая сохраняется дольше, чем разумное ожидаемое время заживления поврежденных тканей, является хронической. В повседневной практике критерием хронической боли принято считать ее длительность 3 месяца и более [19, 20].

В основе ХБС могут лежать различные причины. Чаще всего (более 90%) боль при ХБС носит скелетно-мышечный характер и связана с дисфункцией суставов и связок позвоночного столба, патологией межпозвонковых дисков без компрессии спинномозговых корешков, напряжением паравертебральных и иных мышц. Существенно реже встречается дискогенная радикулопатия, которая развивается в результате компрессии спинномозгового корешка грыжей межпозвонкового диска (приблизительно 5% от всех случаев боли в спине). К самому редкому варианту боли в спине (1–3%) относятся так называемые специфические боли. Они развиваются на фоне «опасных» заболеваний: травмы, остеопороза, объемного образования, инфекционного поражения позвоночника, миеломной болезни и некоторых других [21].

Скелетно-мышечная боль (СМБ) – это боль, не связанная с морфологическим повреждением структур центральной или периферической нервной системы. СМБ является самым распространенным вариантом боли в спине, при этом оставаясь самым благоприятным по течению и прогнозу у лиц различного возраста. Более тяжелое течение СМБ встречается при ее хроническом варианте, то есть когда длительность боли превышает 12 недель. Хронизации болевого синдрома при СМБ способствуют такие факторы, как неправильные представления о причинах и прогнозе боли, недостаточная физическая активность, наличие другой хронической боли, эмоционально-поведенческие нарушения и расстройства сна [22–24].

Дискогенная радикулопатия развивается вследствие компрессии спинномозгового корешка грыжей межпозвонкового диска. Помимо боли, дискогенная радикулопатия сопровождается чувствительными нарушениями в зоне соответствующего дерматома и в ряде случаев периферическим парезом иннервируемых мышц, выпадением или снижением соответствующего сухожильного рефлекса. Следует сказать, что в развитии поражения спинномозгового корешка при дискорадикулярном конфликте имеют значение не только механические факторы компрессии, но и развитие асептического воспаления и микроциркуляторные расстройства [25]. В частности, в веществе грыжи межпозвонкового диска выявляется значительное повышение уровня фосфолипазы А2, арахидоновой кислоты и лейкотриенов и тромбоксанов [26]. В отечественных работах традиционно большое внимание уделялось изучению микроциркуляторных расстройств при компрессионной радикулопатии [27]. Так, невропатический болевой компонент может быть в значительной степени обусловлен ишемическим повреждением и развитием внутриневрального воспаления, а позже – аксональной дегенерации и повреждением миелина корешка иммунными комплексами на фоне токсического воздействия веществ грыжи диска [28].

Какая бы причина ни привела к возникновению болевого синдрома, боль – это прежде всего стресс, который приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Согласно теории гипоалгезии, вызванной артериальной гипертензией, в норме при возникновении боли повышается артериальное давление, что приводит к повышению болевого порога и снижению интенсивности боли. В случае когда при повышении артериального давления болевой синдром не купировался, наблюдается стойкое повышение артериального давления. Следовательно, наличие боли может предрасполагать к более раннему формированию артериальной гипертензии, а та в свою очередь предрасполагает к сосудистому повреждению головного мозга. Таким образом, ХБС может быть одним из факторов риска развития или усугубления выраженности ХИМ.

При хроническом стрессе не происходит физиологического повышения уровня кортизола в ответ на активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Это было опытным путем подтверждено у пациентов с дистимией. Напротив, при хроническом стрессе наблюдается понижение содержания кортизола крови. Глюкокортикостероиды, взаимодействуя с серотониновыми рецепторами, уменьшают выработку серотонина и нейротрофических факторов головного мозга, что приводит к атрофии некоторых церебральных структур и уменьшению концентрации моноаминов [29]. Поэтому изменения в эмоциональной сфере по типу сосудистой депрессии или субдепрессии могут, в свою очередь, способствовать хронизации болевого синдрома у пациентов с ХИМ. Таким образом, формируется порочный круг: хроническая боль может быть одним из факторов риска развития или усугубления ХИМ, а ишемическое поражение головного мозга способствует хронизации болевого синдрома.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СОЧЕТАНИЯ ХИМ И БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

О частой ассоциации хронической боли и артериальной гипертензии свидетельствует работа Bruehl S. и Chung O.Y. В данном исследовании участвовали 300 пациентов с хроническим болевым синдромом и 300 подобранных по возрасту и полу здоровых добровольцев. Оказалось, что у пациентов с хроническим болевым синдромом артериальная гипертензия встречается почти в 2 раза чаще (39%), чем у пациентов без ХБС (21%). При этом сочетание артериальной гипертензии и хронической боли несколько чаще наблюдалось у женщин (41,2%), чем у мужчин (35,6%) [30].

T. Binnekade и соавт. проанализировали интенсивность и частоту встречаемости боли у 759 пациентов с субъективными нарушениями памяти, болезнью Альцгеймера и смешанной (сосудисто-дегенеративной) деменцией. Наибольшая распространенность болевого синдрома отмечалась у пациентов с субъективными когнитивными нарушениями – 50%, наименьшая у пациентов со смешанной деменцией – 34% [31]. Как известно, самой частой причиной субъективных когнитивных нарушений является ХИМ. Поэтому можно предположить, что при «чистой» сосудистой мозговой недостаточности распространенность ХБС выше, чем при нейродегенеративной или сочетанной патологии головного мозга.

Другими часто обсуждаемыми причинами сосуществования ХИМ и ХБС могут быть снижение физической и социальной активности в пожилом возрасте, а также син-

дром системного воспаления, который сопровождает ожирение, артериальную гипертензию и метаболический синдром.

## ЛЕЧЕНИЕ ХИМ

По определению, ХИМ не является самостоятельной нозологической формой, но считается полиэтиологическим синдромом, который может осложнять течение различных сердечно-сосудистых заболеваний, например артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза и др. Поэтому лечение ХИМ в первую очередь должно быть направлено на основное заболевание. Только оптимальный контроль всех имеющихся факторов риска нарушений мозгового кровообращения позволяет приостановить или замедлить прогрессирование недостаточности мозгового кровообращения. Лечение базисного сосудистого заболевания составляет, таким образом, этиотропную терапию ХИМ. Обычно она повторяет мероприятия по вторичной профилактике инсульта и включает антигипертензивную, антитромбоцитарную или антикоагулянтную и гиполипидемическую терапию, методы сосудистой хирургии [32–35].

Патогенетическая терапия ХИМ должна быть нацелена на оптимизацию мозгового кровотока и создание нейрометаболической защиты головного мозга от ишемии и гипоксии [36].

В повседневной практике чаще всего используются различные вазотропные препараты [36]:

- *ингибиторы фосфодиэстеразы:* дипиридамол (Курантил), пентоксифиллин, винпоцетин, эуфиллин, стандартный экстракт гинкго билоба и др. Фермент фосфодиэстераза участвует в метаболизме цАМФ; увеличение содержания цАМФ в гладкомышечных клетках сосудистой стенки в результате снижения активности фосфодиэстеразы ведет к их расслаблению и увеличению просвета сосудов;
- *блокаторы кальциевых каналов:* циннаризин, нимодипин – также обладают вазодилатирующим эффектом, в основе которого лежит уменьшение содержания внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках сосудистой стенки;
- *блокаторы α2-адренорецепторов:* ницерголин, пирибедил, альфа-дигидроэргокриптин; данные препараты устраняют сосудосуживающее действие медиаторов симпатической нервной системы адреналина и норадреналина, а также за счет действия на церебральные пресинаптические рецепторы увеличивают активность норадренергической медиации в головном мозге.

Широко применяется при ХИМ *нейрометаболическая терапия*. Целью данного вида лечения является создание нейрометаболической защиты головного мозга от ишемии и гипоксии, а также стимуляция репаративных процессов головного мозга. К препаратам нейрометаболического действия относятся пирацетам, актовегин, церебролизин, мексидол, холина альфосцерат, цитиколин и др. [36].

Большой интерес представляют возможности патогенетической терапии синдрома ХИМ дипиридамолом (Курантилом), который действует одновременно на несколько патогенетических механизмов хронического сосудистого поражения головного мозга. С одной стороны, дипиридамол обладает легким антиагрегантным эффектом и поэтому может рассматриваться как одно из средств базисной этиотропной терапии синдрома ХИМ. В ряде крупных европейских исследований было показано, что сочетание дипиридамола с ацетилсалициловой кислотой приводило к более значимому уменьшению числа ишемических событий (церебральных, кардиальных и периферических тромбозов) по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой [37–40]. Поэтому в европейских странах фиксированная комбинация дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты с медленным высвобождением используется для вторичной профилактики инсульта чаще, чем монотерапия ацетилсалициловой кислотой. Во-вторых, за счет своего вазотропного эффекта дипиридамол достоверно улучшает церебральную микроциркуляцию. В-третьих, в экспериментальных работах было показано наличие у данного препарата антиоксидантных и противовоспалительных свойств, так что дипиридамол можно расценивать не только как вазотропный, но и как нейрометаболический и нейропротективный лекарственный препарат [41–43].

Имеется клинический опыт использования Курантила у пациентов с ХИМ. Так, Таняшян М.М и Домашенко М.А. в 2005 г. применяли Курантил в дозе 75–225 мг в течение 2 месяцев у 32 пациентов с синдромом дисциркуляторной энцефалопатии различных стадий. Было отмечено, что на фоне применения Курантила происходит достоверный регресс выраженности цефалгического, вестибуло-атактического синдрома, а также значительно уменьшаются психоневрологические расстройства. При этом одновременно наблюдалась благоприятная динамика показателей агрегационной активности тромбоцитов. Последняя у пациентов с более длительным анамнезом хронического сосудистого поражения головного мозга и инсультами в прошлом была более значима на дозе 225 мг/сут по сравнению с 75 мг/сут. Авторы сделали вывод о целесообразности курсового применения Курантила при ХИМ [44].

При наличии у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией хронического болевого синдрома необходимо использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП: декскетопрофен, нимесулид и др.), физические методы лечения, такие как кинезитерапия, при необходимости – психотерапия. Следует иметь в виду, что пациенты с ХИМ, как правило, имеют высокий показатель сердечно-сосудистого риска. В таком случае им предпочтительно назначать неселективные НПВП. Известно, что селективное подавление синтеза простациклина на фоне ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ) вызывает подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. При этом не происходит ингибирования синтеза тромбоксана, так как последнее связано с ЦОГ-1. Ингибирование тромбоксана вызывает вазоконстрикцию, способствует агрегации тромбоцитов и пролиферации сосудов. Некоторые НПВП (напроксен,

ибупрофен) нивелируют антитромбоцитарный эффект аспирина [24, 45, 46].

Обсуждается микроциркуляторная и нейрометаболическая поддержка терапии болевого синдрома на фоне ХИМ, особенно при наличии дискогенной компрессии спинномозговых корешков или коморбидном поражении периферических нервов. Вазотропная терапия при периферической невропатии и радикулопатии обоснована патогенетической ролью нарушения микроциркуляции при данных патологических состояниях, о чем уже говорилось выше. Положительное значение имеет снижение агрегации форменных элементов крови, уменьшение эндотелиальной дисфункции, восстановление нормального баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией на уровне микроциркуляторного русла [47].

Среди средств, улучшающих микроциркуляцию, применение которых можно обсуждать при различных вариантах боли в спине и конечностях, приоритетно использование тех препаратов, в отношении которых имеется опыт применения как при церебральной, так и при периферической микроангиопатии. В связи с этим большой интерес представляет изложенный выше опыт использования Курантила у пациентов с синдромом дисциркуляторной энцефалопатии. В лечении болевых синдромов, помимо вышесказанного, имеет значение противовоспалительный эффект препарата [48].

Дипиридамол имеет несколько формальных показаний к применению: лечение и профилактика ишемического поражения мозга, профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности, профилактика тромбоэмболии после протезирования клапанов сердца, профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений, комплексная терапия нарушений микроциркуляции любого генеза. Последнее показание дает основание для применения Курантила для коррекции микроциркуляторных нарушений при периферической невропатии и радикулопатии у пациентов с ХБС.

Представляет большой практический интерес опыт использования Курантила у пациентов с болевым синдромом на фоне диабетической невропатии. В ряде работ было показано, что добавление данного препарата к альфа-липоевой кислоте способствует более быстрому и значительному снижению выраженности боли и парестезий. Одновременно наблюдалась положительная динамика показателей болевой и температурной чувствительности [47].

При использовании Курантила у пациентов с ХИМ, которые получают базисную терапию данного заболевания, необходимо учитывать возможное лекарственное взаимодействие дипиридамола с антикоагулянтами, антиагрегантами, антигипертензивными препаратами. Их действие при комбинированном использовании с Курантилом усиливается.

***Клинический случай.*** *Пациент Б., 52 года, индивидуальный предприниматель, обратился с жалобами на боли ноющего характера в левой ягодичной области, иррадиирующие по задней поверхности бедра и голени до пятки, которые усиливаются при физической нагрузке, наклонах, длительном сидении. Также жалуется на повышенную утомляемость при умственных нагрузках, трудности с сосредоточением, тяжесть и ощущение тумана в голове.*

*Четыре года назад было впервые зафиксировано повышение артериального давления до 160/80 мм рт. ст. На ЭКГ зарегистрированы признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Был назначен по этому поводу лозартан 50 мг/сут. Однако пациент принимал препарат нерегулярно, ориентируясь на свое самочувствие.*

*Боли в ягодичной области с иррадиацией в ногу возникли 3 недели тому назад после длительного вождения автомашины (пациент ехал из Москвы в Петербург, а затем через 2 дня – обратно). Лечился мазями, содержащими НПВП, без существенного эффекта.*

*При осмотре: пациент повышенного питания, окружность живота 110 см. В ясном сознании, в месте и времени ориентирован правильно, когнитивные функции в норме, однако выявляется быстрая утомляемость при выполнении нейропсихологических проб на время (например, тест прокладывания пути). Краниальная иннервация интактна. Парезов нет. Сухожильные рефлексы живые, D = S. Мышечный тонус в норме. Чувствительность интактна. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив независимо от закрывания глаз. Походка – без особенностей.*

*При осмотре спины: S-образный сколиоз грудопоясничного отдела позвоночника с выпуклостью вправо, напряжение паравертебральных мышц, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника больше при наклоне вперед. Локальная болезненность в области грушевидной мышцы слева. Положительная проба на растяжение грушевидной мышцы (Бонне – Бобровникова) слева. Симптомы натяжения отрицательны.*

*Заключение: острая левосторонняя вертеброгенная люмбоишиалгия. Мышечно-тонический синдром левой грушевидной мышцы.*

*Сопутствующее заболевание: хроническая ишемия головного мозга, синдром легких нейрокогнитивных нарушений. Артериальная гипертензия I степени, II стадии, высокого риска.*

*Был назначен декскетопрофен по 50 мг внутримышечно в течение 2 дней, далее внутрь в таблетках по 25 мг два раза в день в течение трех дней с последующим переходом на нимесулид по 100 мг два раза в день в течение 1–2 недель. Проведены 10 сеансов постизометрической релаксации левой грушевидной мышцы. Одновременно был назначен Курантил по 75 мг три раза в день на срок 2 месяца. Даны рекомендации по образу жизни, физическим нагрузкам. Разъяснена необходимость регулярного приема антигипертензивных препаратов.*

*Повторный визит (через 2 месяца): боли в ягодичной области и ноге полностью регрессировали. Значительно уменьшились неприятные ощущения в голове, возросла умственная работоспособность. АД стабилизировано на уровне 120/80 мм рт. ст.*

Поступила/Received 27.04.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Hachinski V. Vascular dementia: radical re-definition. *Dementia*. 1994 May-Aug;5(3-4):130-2.
2. Hershey L.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia. In: Handbook of Demented Illnesses. Ed. by J.C. Morris. New York etc.: Marcel Dekker, Inc. 1994:335-351.
3. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. *Неврол. журн.* 2001;6(2):10-16. [Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Comparison of clinical and MRI findings in dyscirculatory encephalopathy. Message 1: motor impairments. *Nevrol. Jurn*. 2001;6(2):10-16.] (In Russ).
4. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврол. журн.* 2001;6(3):10-19. [Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Comparison of clinical and MRI findings in dyscirculatory encephalopathy. Message 2: Cognitive impairments. *Nevrol. Jurn.* 2001;6(3):10-19.] (In Russ).
5. Pantoni L., Garsia J. Pathogenesis of leukoaraiosis. *Stroke*. 1997;28:652-659.
6. Vermeer S.E., Longstreth W.T., Jr, Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6:611–619.
7. Hilal S., Mok V., Youn Y.C., Wong A., Ikram M.K., Chen C.L. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:669–674.
8. Greenberg S.M., Vernooij M.W., Cordonnier C., Viswanathan A., Al-Shahi Salman R., Warach S., et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009;8:165–174.
9. Prins N.D., Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:157–165.
10. De Leeuw F.E., de Groot J.C. et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jan;70(1):9–14.
11. Fei Han, Fei-Fei Zhai, et al. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population-Based Sample. *J Stroke*. 2018 May; 20(2): 239–246.
12. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман (ред.). М., 2003:231-302. [Damulin I.V., Parfenov V.A., Skoromets A.A., Yakhno N.N. Circulatory disorders of the brain and spinal cord. Nervous system diseases. A guide for practitioners. N.N. Yahno, D.R. Shtulman (ed.). M., 2003:231-302.] (In Russ).
13. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *РМЖ*. 2002;10(12-13):539-542. [Yakhno N.N., Zakharov V.V. Cognitive and emotional-affective disorders in dyscirculatory encephalopathy. *RMJ*. 2002;10(12-13):539-542.] (In Russ).
14. Янакаева Т.А. Депрессивные расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга. *РМЖ*. 1998;6:57-60. [Yanakaeva T.A. Depressive disorders in cerebrovascular diseases. *RMJ*. 1998;6:57-60.] (In Russ).
15. Alexopoulos G.S., Meners B.S., Young R.C. et al. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;9:22-29.
16. Krishnan K.R.R., Hays J.C., Blazer D.G. MRI-definedvasculardepression. *Am J Psychiatry*. 1997;154:497–501.
17. Shourong Lu, Shuwei Qiu, Renyuan Liu et al. Periventricular rather than deep white matter hyperintensities are associated with white matter lesion relevant vascular cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11(1):237-245.
18. Gaskin D.J., Richard P. Relieving Pain in America. A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
19. Manish K. Singh. Chronic Pain Syndrome. 2017. online: emedicinehttp://www.e-medicine.com.
20. Баринов А.Н., Яхно Н.Н. Лечение невропатической боли. *РМЖ*. 2003;25:14-19. [Barinov A.N., Yakhno N.N. Management of neuropathic pain. *RMJ*. 2003;25:14-19.] (In Russ).
21. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., et al. An update dover view of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94.
22. Калимеева Е.Ю., Парфенов В.А. Оптимизация ведения пациентов с неспецифической болью в нижней части спины. *Медицинский совет*. 2016;9:19-22. [Kalimeeva E.Yu., Parfenov V.A. Optimizing the management of patients with nonspecific low back pain. *Meditsinsky Sovet*. 2016;9:19-22.] (In Russ).
23. Воробьева О.В. Боль в спине – «флаги» опасности. *Справочник поликлинического врача*. 2014;01:26-29. [Vorobyeva O.V. Back pain: flags of danger. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2014;01:26-29.] (In Russ).
24. Баринов А.Н., Пархоменко Е.В., Махинов К.А. Причины отрицательных исходов лечения боли в спине и способы их преодоления. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2014;49(5):40-50. [Barinov A.N., Parkhomenko E.V., Makhinov K.A. Reasons for negative treatment outcomes in patients with low back pain and how to overcome them. *Effektivnaya Farmakoterapia. Nevrologya i Psikhiatria*. 2014;49(5):40-50.] (In Russ).
25. Подчуфарова Е.В. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;3:22-29. [Podchufarova E.V. Discogenic lumbosacral radiculopathy. *Nevrologia, Neuropsikhiatria, Psikhosomatika*. 2010;3:22-29.] (In Russ).
26. Piperno M., le Graverand H., Reboul P. et. al. Phospholipase A2 activity in herniated lumbar discs. *Spine*. 1997;22:2061-5.
27. Миронов С.П., Ветрилэ С.Т., Крупаткин А.И. и др. Микрогемоциркуляция нервных корешков и твердой мозговой оболочки до и после дискэктомии при поясничных болях. *Вестник травматологии и ортопедии*. 2006;3:57-61. [Mironov S.P., Vetrile S.T., Krupatkin A.I. et al. Microhemocirculation of the nerve roots and dura mater before and after discectomy in lumbar pain. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii*. 2006;3:57-61.] (In Russ).
28. Глауров А.Г. Нарушения венозного кровообращения и методы его коррекции при вертеброгенных радикулярных синдромах. *Сосудистые заболевания нервной системы*. М., 1986:33-34. [Glaurov A.G. Venous circulation disorders and methods for its correction in vertebrogenic radicular syndromes. *Sosudistye Zabolevania Nervnoi Sistemy*. M., 1986:33-34.] (In Russ).
29. Вознесенская Т.Г. Хроническая боль и депрессия. *Фарматека*. 2008;6:10-15. [Voznesenskaya T.G. Chronic pain and depression. *Pharmateca*. 2008;6:10-15.] (In Russ).
30. Brueh l.S., Chung O.Y. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients. *Clin J Pain*. 2005;21(2):147-53.
31. Binnekade T.T., Scherder E.J.A. et al. Pain in Patients with Different Dementia Subtypes, Mild Cognitive Impairment, and Subjective Cognitive Impairment. *Pain Medicine*. 2018 May;19(5):920–927.
32. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347–1351.
33. Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1069–1075.
34. Trompet S., van Vliet P., de Craen A.J. et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study. *J Neurol*. 2010;257:85–90.
35. Price J.F., Stewart M.C., Deary I.J. et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial. *BMJ*. 2008;437:a1198.
36. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014. 192 с. [Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive disorders. M.: Remedium, 2014. 192 p.] (In Russ).
37. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS): principal end-points. *Lancet*. 1987;2:1351–1354.
38. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1–13.
39. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665–1673.
40. PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238–1251.
41. Chakrabarti S., Freedman J.E. Dipiridamole, cerebrovascular disease and vasculature. *Vas Pharmacology*. 2008:145-149.
42. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleotropic action of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharm Res*. 2017;87:144-150.
43. Ciacciarelli M., Zerbinati Ch., Violi F., Iuliani L. Dipiridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Topics in Medicinal Chemistry*. 2015;15:822-829.
44. Танашян М.М., Домашенко М.А. Применение Курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;3:8-11. [Tanashyan M.M., Domashenko M.A. Use of Curantila in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnye Bolezni*. 2005;3:8-11.] (In Russ).
45. Clark D.W., Layton D., Shakir S.A. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug Saf*. 2004;27(7):427-56.
46. Meek I.L., Vonkeman H.E., Kasemier J., Movig K.L., van de Laar M.A. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;69(3):365-71.
47. Аль-Замиль М.Х. Комбинирование дипиридамола с препаратами альфа-липоевой кислоты при лечении диабетической невропатии у пациентов с подтвержденными признаками ретинопатии. *Клиническая неврология*. 2008;3:35-39. [Al-Zamil M.Kh. Combining dipyridamole and alpha-lipoic acid in the diabetic neuropathy treatment in patients with confirmed signs of retinopathy. *Klinicheskaya Nevrologia*. 2008;3:35-39.] (In Russ).
48. Kim H.H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(3):39-42.

# TCT 2019 RUSSIA

Welcome to the Future

19 июня — ШКОЛА ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ

19 June — ENDOVASCULAR SURGERY (ABC)

# XXI МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ

20 – 22 июня 2019, Москва

# XXI MOSCOW'S INTERNATIONAL CONGRESS ON ENDOVASCULAR SURGERY

20 – 22 June 2019, Moscow

www.tctrussia.ru

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-22-30

# Транзиторные ишемические атаки:

## ИХ ЗНАЧИМОСТЬ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

**Е.В. КОСТЕНКО[1,2], Л.В. ПЕТРОВА[2]**

[1] 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

[2] Государственное автономное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»: 105005, Россия, г. Москва ул. Бауманская, д. 70

***Информация об авторах:***

**Костенко Елена Владимировна –** д.м.н., ведущий научный сотрудник Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел./факс: +7 (499) 261-81-83; e-mail: Ekostenko58@mail.ru

**Петрова Людмила Владимировна –** к.м.н., заведующая неврологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; тел./факс: +7 (499) 261-81-83; e-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru

**РЕЗЮМЕ**

**В статье рассмотрены аспекты клинического определения транзиторной ишемической атаки (ТИА), приведен анализ данных факторов риска инсульта после ТИА и их этиопатогенетической взаимосвязи. Обсуждаются вопросы особенности ведения пациентов с высоким риском развития инсульта после ТИА. Освещены вопросы междисциплинарного и мультидисциплинарного подхода к проведению медицинской реабилитации (МР) пациентов с ТИА. Представлены результаты собственных исследований эффективности программы МР у 351 пациента с ТИА с включением нейроцитопротекторов (холина альфосцерат, Церепро). Результаты и заключение. Патогенетически обоснованным является включение в программы МР пациентов с ТИА препаратов с нейроцитопротекторным эффектом. Показана высокая эффективность холина альфосцерата (Церепро) в виде улучшения когнитивных функций, уменьшения выраженности эмоциональных расстройств и снижения числа случаев повторного острого цереброваскулярного события.**

***Ключевые слова:*** *транзиторная ишемическая атака, нейроцитопротекторы, медицинская реабилитация, холина альфосцерат*

***Для цитирования:*** Костенко Е.В., Петрова Л.В. Транзиторные ишемические атаки: их значимость в прогрессировании цереброваскулярных заболеваний и актуальные вопросы медицинской реабилитации. *Медицинский совет.* 2019; 9: 22-30. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-22-30.

***Конфликт интересов:*** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Transient ischemic attacks:

## THEIR IMPORTANCE IN THE PROGRESSION OF CEREBROVASCULAR DISEASES AND TOPICAL ISSUES OF MEDICAL REHABILITATION

**Elena V. KOSTENKO[1,2], Lyudmila V. PETROVA[2]**

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

[2] Moscow State Autonomous Healthcare Institution «Moscow Scientific and Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department»: 105005, Russia, Moscow, ul. Baumanskaya, 70

***Author credentials:***

**Kostenko Elena Vladimirovna –** Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher of the State Autonomous Healthcare Institution of Moscow «Moscow Scientific and Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Department of Healthcare of Moscow», Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University named after « of the Ministry of Health of Russian Federation; tel./fax: +7 (499) 261-81-83; e-mail: Ekostenko58@mail.ru

**Petrova Lyudmila Vladimirovna –** Cand. of Sci. (Med), Head of the neurological department of the State Autonomous Healthcare Institution of Moscow «Moscow Scientific and Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Department of Healthcare of Moscow»; tel./fax: +7 (499) 261-81-83; e-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru

**ABSTRACT**

**The article deals with the aspects of clinical definition of transient ischemic attack (TIA), the analysis of these risk factors for stroke after TIA and their etiopathogenetic relationship. The features of management of patients with high risk of stroke after TIA are discussed. The issues of interdisciplinary and multidisciplinary approach to medical rehabilitation (MR) of patients with TIA are covered. The results of our own studies of the effectiveness of the MR program in 351 patients with TIA with the inclusion of neurocytoprotectors (choline alfoscerate, Cerepro) are presented. Results and conclusion. Pathogenetically justified is the inclusion in MR of patients with TIA of drugs with neurocalibration effect. The high efficiency of choline alfoscerate (Cerepro) in the form of improving cognitive functions, reducing the severity of emotional disorders and reducing the number of cases of recurrent acute cerebrovascular event is shown.**

***Keywords:*** *transient ischemic attack, neurocytoprotectors, medical rehabilitation, choline alphosceratus*

***For citing:*** Kostenko E.V., Petrova L.V. Transient ischemic attacks: their importance in the progression of cerebrovascular diseases and topical issues of medical rehabilitation. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 9: 22-30. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-22-30.

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

Ежегодно в нашей стране происходит около 450–500 тыс. инсультов, и среди пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) около 15% сообщают об истории транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе [1–2]. По разным оценкам, у 200–500 тыс. жителей Российской Федерации ежегодно диагностируют ТИА. Истинная частота ТИА, однако, неизвестна, поскольку многие ТИА никогда не распознаются. В большинстве случаев диагноз ТИА определяется ретроспективно в связи с кратковременностью присутствия симптомов [3]. Некоторые же события, обозначенные как ТИА, имеют другие причины, среди которых наиболее частыми являются мигрень или эпилепсия.

Классическое определение ТИА, появившееся в 1960-х гг. и до сих пор являющееся наиболее широко используемой классификацией, фокусируется на неврологических симптомах, длящихся менее 24 часов без видимой несосудистой причины [4]. Однако 24-часовой временной промежуток является произвольным. Согласно исследованиям последних лет, средняя продолжительность эпизода ТИА составляет 8–14 минут, большинство ТИА разрешаются в течение 1 часа и ранее [5]. По данным В.А. Парфенова, длительность симптомов ТИА менее 1 часа отмечена у 43,5%, от 1 до 3 часов – у 45,7%, более 3 часов – у 10,9% пациентов [6]. Кроме того, у 50% пациентов с классическим клиническим диагнозом ТИА при проведении МРТ головного мозга выявляются признаки инфаркта мозга (ИМ) [7].

Поэтому многие ученые утверждают, что традиционное определение устарело. В 2002 г. G.W. Albers et al. предложил сместить критерий времени на патологические изменения ишемизированной ткани. Было предложено новое определение: «ТИА – это короткий эпизод неврологической дисфункции, вызванной очаговой ишемией головного мозга или сетчатки, с клиническими симптомами длительностью менее одного часа и не имеющими признаков острого инфаркта» [8].

В 2008 г. состоялся пересмотр данного определения ТИА. В январе 2009 г. на ведущих конференциях были озвучены новые представления о ТИА и тактике ведения экспертами Европейской инсультной организации (ESO – The European Stroke Organisation), внесены изменения в клинические рекомендации. В июне 2009 г. в журнале Stroke опубликовано научное соглашение AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) по определению, оптимальной диагностике и риску инсульта после ТИА [9].

Согласно последним представлениям, ТИА – это преходящие эпизоды неврологической дисфункции, обусловленные региональной ишемией тканей головного мозга, спинного мозга или сетчатки, но не приводящие к развитию инфаркта ишемизированного участка [5]. Таким образом, в основу определения ТИА включены *морфологические критерии* без указания *временных характеристик*.

На сегодняшний день дифференциальный диагноз между ИМ и ТИА основан на данных диффузно-взвешенных изображений МРТ (ДВИ МРТ/DW MRI). Чувствительность и специфичность DWI составляют 88–100 и 86–100% соответственно для диагностики острого инфаркта мозга [10]. После церебрального инсульта ишемический мозг характеризуется цитотоксическим отеком, диффузия воды уменьшается, а значения ADC (apparent diffusion coefficien) снижаются, что приводит к гипоинтенсивности на изображениях ADC и гиперинтенсивности на изображениях DWI. До проведения DW MRI состояние пациента предлагается расценивать как «острый нейроваскулярный синдром» [11]. В случае выявления гиперинтенсивных сигналов при DW MRI диагноз квалифицируется как церебральный инфаркт, а в случае отсутствия изменений – как ТИА [12–14].

В настоящее время общепризнанно, что ТИА является неотложным состоянием, требующим экстренной госпитализации пациента и выяснения причин фокальной ишемии головного мозга [15–17].

В последние годы стало очевидным, что риск инсульта непосредственно после ТИА очень высок. Одним из первых исследований, подчеркивающих опасность ТИА, было когортное исследование пациентов, поступивших в отделения неотложной помощи в 16 больницах Северной Калифорнии с марта 1997 г. по февраль 1998 г. Из 1707 пациентов с ТИА у 10,5% развился инсульт в течение 90 дней. Примерно половина инсультов произошла в тече-

ние первых 2 дней после индексного события. Кроме того, совокупный риск сердечно-сосудистых событий, смерти и повторного ТИА составил 25,1% [18].

Несколько проспективных популяционных исследований также продемонстрировали высокий риск инсульта после ТИА. В результате повторного анализа данных, полученных в рамках проекта Оксфордширского сообщества по инсульту в Великобритании (OCSP), 7-дневный риск инсульта составил 8,6%, а 30-дневный риск инсульта – 12,0% у пациентов после ТИА. Оксфордское исследование сосудов, опубликованное в 2004 г., сообщило о 8,0%-ном риске повторного инсульта через 7 дней, 11,5%-ном риске через 30 дней и 17,3%-ном риске через 90 дней [19]. Анализ крупного исследования инсульта использованием населения в 1,3 млн человек также обнаружил высокий риск развития инсульта после ТИА – 3,9% через 2 дня, 7,0% через 7 дней и 14,6% через 90 дней [20]. Исследования 2000–2003 годов [18, 21] показали, что риск развития ИИ и острых коронарных событий в течение 3 месяцев после ТИА варьируется от 12–20%. В 2015 г. Wang et al. [22] провели общенациональный опрос более 90 тыс. пациентов и выявили, что частота ТИА достигала 2,27%.

В крупном исследовании по симптоматической каротидной эндартерэктомии (NASCET) пациенты с ТИА и тяжелым стенозом сонной артерии с полушарной симптоматикой имели более высокий риск ипсилатерального инсульта в течение 2 лет, чем пациенты с ретинальными событиями (43,5% против 16,6%). Дополнительно было продемонстрировано, что риск инсульта после ТИА статистически значимо выше, чем риск после инсульта. Так, риск инсульта через 90 дней составил 20,1% у пациентов с ТИА в полушарии по сравнению с 2,3% у пациентов с перенесенным ИИ. В другом обсервационном исследовании у пациентов с ТИА частота рецидивов ишемических событий в течение 6 мес. была выше, чем у пациентов с инсультом (29% против 7%) [23].

По данным исследований 2017–2019 гг., инсульт развивался в основном с той же этиологией и расположением, что и исходная ТИА. ТИА с неустановленной этиологией и последующим инсультом, как правило, связаны с кардиоаортальной эмболией. Более половины развившихся после ТИА инсультов ассоциировались с инвалидностью независимо от этиологии [24–27].

Таким образом, своевременное и надлежащее лечение ТИА может снизить риск развития церебрального инсульта с 2,28–9,32 до 0,73–3,05% в течение 90 дней [28]. Если ранее считалось, что после устранения неврологического дефицита у пациентов с ТИА необходимость в дальнейшей терапии и наблюдении исчезает, то на сегодняшний день ТИА рассматривается как неотложное событие раннего предупреждения, которым должны оперативно управлять врачи скорой помощи. Кроме того, ТИА представляет собой оптимальное время для ранней вторичной профилактики инсульта.

Причины ТИА идентичны причинам инсульта, включая гипертоническую болезнь (ГБ), мерцательную аритмию, сахарный диабет (СД), гиперлипидемию и атеросклероз мелких и крупных артерий. В 95% случаев ТИА связаны с эмболическими или тромбоэмболическими последствиями атеросклероза артерий большого и среднего калибра, с заболеванием внутренних сосудов малого диаметра или с кардиогенной эмболией. Атеротромбоэмболия является причиной ТИА в 50% случаев [2, 3, 5, 9].

**Клиническая картина** ТИА зависит от того сосудистого бассейна, в котором происходит эпизод. ТИА в каротидном бассейне протекает с полушарной симптоматикой, в вертебробазилярном бассейне (ВББ) – со стволовой и/или мозжечковой. ТИА в каротидном бассейне возникают почти в 4 раза чаще, чем в ВББ. Наиболее часто ТИА проявляется гемианестезией, головокружением, атаксией, транзиторным моно- или гемипарезом, кратковременной монокулярной слепотой. Нужно подчеркнуть, что для ТИА в ВББ не характерна симптоматика, ограниченная только одним симптомом: изолированным головокружением, или кратковременной утратой сознания, или падением, или преходящим потемнением в глазах [2, 3, 9].

## ВЫЯВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА

Выявление пациентов с высоким риском развития инсульта после ТИА позволит своевременно и адекватно провести мероприятия по вторичной профилактике инсульта [15, 29]. На сегодняшний день был выявлен ряд независимых факторов риска развития инсульта у пациентов с ТИА, и в результате разработаны несколько систем оценки риска. Калифорнийский прогностический балл для 90-дневного риска инсульта включает в себя пять факторов риска [29]: возраст старше 60 лет; СД; длительность симптомов более 10 минут; моторная слабость; нарушение речи.

Практически одновременно в результате популяционного исследования в Великобритании предложен прогностический балл ABCD для 7-дневного риска инсульта. Здесь факторы риска аналогичны тем, которые указаны в калифорнийском балле, с добавлением артериального давления и более детальной разбивкой по длительности симптомов. Авторы этих двух наборов прогностических баллов разработали и утвердили комбинированный набор ABCD$^2$, который учитывает наличие СД и должен стать стандартом для оценки высокого риска инсульта после ТИА (*табл. 1*) [30, 31].

***Таблица 1.*** Шкала ABCD
***Table 1.*** ABCD scale

| | | |
|---|---|---|
| A – возраст | > 60 лет | 1 балл |
| B – артериальное давление | САД > 140 мм рт. ст.<br>ДАД > 90 мм рт. ст. | 1 балл |
| C – клинические проявления | Слабость одной части тела<br>Нарушение речи без слабости<br>Другие клинические проявления | 2 балла<br>1 балл<br>0 баллов |
| D – длительность симптомов | > 60 мин<br>10–59 мин<br>< 10 мин | 2 балла<br>1 балл<br>0 баллов |

Семидневный риск для развития инсульта 0–4 балла – 0,4%; 5 баллов – 12,1%; 6 баллов – 31,4%.

В работах Аль-Халед и др. [32], Fujinami et al. [33], Охара и соавт. [34], Hoshino [35] и Miyagi et al. [36] показано, что гемиплегия, афазия и мерцательная аритмия были независимыми факторами риска для развития ИМ. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с повторными ТИА и множественной симптоматикой более вероятно развитие церебрального инфаркта по сравнению с пациентами, у которых ТИА сопровождалась минимальными симптомами [37, 38].

В дополнение к выявленным факторам риска нейровизуализационные исследования также могут помочь определить прогноз. ИМ, выявляемый при КТ, выполненной в течение 48 часов после ТИА, был связан с более высокой частотой предшествующих ТИА (отношение шансов 4,06, 95% ДИ 1,16–14,14; P = 0,028) [39]. Подобные результаты были получены при исследованиях МРТ. Показано, что у пациентов с ТИА с симптомами, продолжающимися более 1 часа и с отклонениями при DW MRI, был высокий риск дальнейших случаев ишемии головного мозга (отношение рисков 5,02, 95% ДИ 1,37–18,30; P=0,015). При изучении данных МРТ в течение 24 часов после ТИА или «малого» инсульта сообщается о повышенном риске инсульта у пациентов с изменениями в режиме DWI (10,8% в течение 90 дней) и наибольшим риском у пациентов с изменениями DWI и окклюзией сосуда (32,6% в течение 90 дней) [40].

Как уже говорилось, клиническое и прогностическое значение ТИА заключается в том, что они могут являться предвестником более серьезного, острого цереброваскулярного и кардиоваскулярного события. Пациенты, перенесшие ТИА, имеют более высокий риск развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта или смерти в течение 5 лет после перенесенной атаки [27]. Также важны и нефатальные изменения – когнитивные нарушения (КН) и эмоциональные расстройства, на взаимосвязь развития которых после перенесенных ТИА указывают немногочисленные зарубежные и отечественные исследования [41].

Вследствие микроструктурных изменений при ТИА происходит подкорково-корковая дезинтеграция, при этом моторная функция не страдает, но развиваются нейропсихологические нарушения, что не менее значимо для эффективного функционирования пациента, чем моторные нарушения, возникающие при инсульте [42].

КН выявляются почти у 40% пациентов, перенесших ТИА [43]. При изучении когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ТИА, выявлено наличие КН и их взаимосвязь с морфологическими изменениями головного мозга, обусловленные течением артериальной гипертензии (АГ), на фоне которой развились ТИА. Подчеркивается, что до манифестации острого цереброваскулярного события (ТИА) КН не имели клинико-функциональной значимости для пациента [43]. Bivard A. et al. показали наибольшую частоту встречаемости КН у мужчин, перенесших ТИА [44]. Работы отечественных и зарубежных авторов, изучавших структурно-морфологические изменения вещества головного мозга у пациентов с ТИА и КН, обнаружили признаки атрофии головного мозга с преимущественной локализацией в области таламуса, гипоталамуса, зубчатой извилины [41, 42, 44]. Ученые указывают на атрофию ткани головного мозга как причину когнитивных и эмоциональных расстройств, возникающих у данной группы пациентов [41–44].

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ТИА

На сегодняшний день с учетом высокого риска развития инсульта общепринято пациентам с ТИА оказывать неотложную диагностическую и терапевтическую помощь, как и при инсультах. Это является главным тезисом научного соглашения AHA/ASA (2009) [9]. Подчеркивается неотложность и важность всех мероприятий по ведению больного с ТИА. При нерациональном ведении такого пациента риск развития инсульта в ближайшие 48 часов крайне высок. При своевременно принятых мерах при ТИА ценность активной профилактики цереброваскулярной катастрофы особенно высока.

Опубликованные обновленные рекомендации по ведению ТИА позволяют уменьшить вариабельность неотложных мероприятий, улучшить качество медицинской помощи и в конечном итоге улучшить исходы у данных пациентов.

**Медицинская реабилитация.** Мало изучены вопросы медицинской реабилитации (МР) пациентов, перенесших ТИА.

Зарубежные авторы (Faux et al., Deiile et al., Heron et al., Faulkner et al., 2017) указывают в своих статьях на необходимость *раннего начала* и *комплексности* реабилитации, которая должна включать в себя коррекцию модифицируемых факторов риска. В то же время проведенные ими исследования свидетельствуют об эффективности вторичной профилактики инсульта после ТИА только в отношении снижения систолического артериального давления [45–49]. Marzolini et al. в результате своей работы выявили, что реабилитация после ТИА улучшает показатели работы сердечно-сосудистой системы и индекс массы тела, но динамика психологического состояния и социальной поддержки этих пациентов требует дальнейшего изучения [50].

Wooley et al. показали, что раннее применение физических упражнений приводит к улучшению показателей гемодинамики в больших артериях, что может снизить риск последующих или повторных сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий [51]. Также Boss H.M. et al. провели исследование пациентов с началом физической реабилитации в остром периоде после ТИА и предположили, что раннее применение физических упражнений может быть способом повышения эффективности профилактики инсульта [52].

Kamm et al. в результате исследования сделали вывод о необходимости междисциплинарного подхода при осуществлении МР в амбулаторных условиях, которая сочетает элементы вторичной профилактики и нейрореабилитации, что привело к снижению сосудистых факторов риска, улучшению неврологической функции и качества жизни пациента [53].

Существующие рекомендации обозначают необходимость медикаментозного раздела реабилитации путем

антитромбоцитарной, гипотензивной и гиполипидемической терапии, но не касаются вопросов психологической и социальной реабилитации, несмотря на наличие как отечественных, так и зарубежных работ, свидетельствующих о когнитивных и психологических нарушениях у пациентов, развивающихся вследствие ТИА и также требующих МР.

Spurgeon et al. подчеркивают наличие у пациентов, перенесших ТИА, психоэмоциональных расстройств различного рода, которые могут оказать влияние на течение заболевания и стать причиной вторичного инсульта или затруднять проведение лечебно-реабилитационных мероприятий [54]. Boss H.M. et al., Полтавцева О.В. и др. свидетельствуют о возможности КН у пациентов после ТИА или малого инсульта, мешающих им в повседневной жизни [52, 41].

Таким образом, отдельное место в программе МР пациентов, перенесших ТИА, должна занимать психологическая реабилитация. По мнению Ihle-Hansen et al., развитие тревоги и депрессии у пациентов после ТИА вызвано сосудистым поражением и психологической реакцией. Поэтому структурированная, мультидисциплинарная многофакторная программа коррекции факторов риска, включающая управление факторами сосудистого риска, может быть ассоциирована с более низкой распространенностью депрессивных симптомов через год после сосудистого события [54]. Brouwer-Grossen D. et al. изучали особенности мотивации пациентов по модификации образа жизни после перенесенных ТИА и малого инсульта. Ими были выявлены наиболее значимые факторы в модификации образа жизни, среди которых самоэффективность, страх и эффективность ответа [55]. Умение преобразовывать копинг-стратегии пациента увеличит эффективность реабилитационной программы.

Необходимо подчеркнуть важность предоставления информации о заболевании как квалифицированными медицинскими работниками, так и поддержки со стороны медицинского персонала и семьи, что будет способствовать повышению приверженности лечебным мероприятиям и вторичной профилактике инсульта [51, 53, 56]. Нужно учитывать мотивацию пациентов, так как многие из них недооценивают тяжесть заболевания [57]. По данным, полученным в результате исследования Фокина А.А. и др., треть пациентов недооценивают серьезность своего состояния после перенесенной ТИА и не получают должной медицинской помощи в связи с отказом от госпитализации [58]. Также различается отношение пациентов к ТИА в зависимости от их пола. Franzen-Dahlin et al. показали, что женщины воспринимают ТИА так же, как инсульт, в то время как мужчины менее настороженно относятся к своему здоровью после перенесенной ТИА по сравнению с инсультом [59].

Повышение эффективности реабилитационных мероприятий и снижение риска повторного сосудистого события у пациентов, перенесших ТИА, возможно посредством оптимизации организации МР с учетом особенностей ведущих клинических и нейропсихологических проявлений, сопровождающих перенесенную ТИА, структуры сопутствующих заболеваний, социально-гигиенических характеристик пациентов, что позволит индивидуализировать программы коррекции имеющихся расстройств.

Помимо контроля модифицируемых факторов риска (АГ, СД, курение, ожирение и гиперлипидемия, кардиальная патология), фармакологическая часть реабилитации включает назначение антиагрегантов и/или антикоагулянтов в зависимости от причины ТИА, а также препаратов *нейроцитопротекторного действия*.

На базе филиала 7 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ была изучена и проанализирована эффективность программы медицинской реабилитации у 351 пациента, перенесшего ТИА. Средний возраст обследованных женщин составил 59,6 ± 2,3 года, мужчин – 57,6 ± 2,2 года (в целом 58,6 ± 2,2 года). Анализ клинико-неврологической характеристики выявил, что наиболее часто локализация ТИА встречалась в ВББ – 47,86% (168 пациентов), в 21,65% случаев (76 пациентов) была установлена ТИА в бассейне правой средней мозговой артерии и у 107 (30,49%) пациентов – в бассейне левой средней мозговой артерии.

Ранговое распределение сопутствующих заболеваний по классам болезней позволило установить, что 1-е место принадлежит болезням системы кровообращения (32,6%), 2-е – психическим расстройствам (31,5%) и 3-е – болезням эндокринной системы (15,5%). На указанные три места приходится 79,6% всей выявленной патологии (*табл. 2*). Наиболее распространенным сочетанием заболеваний сердечно-сосудистой системы являлись ГБ, атеросклероз и ИБС. Установлена достоверная положительная взаимосвязь между количеством болезней системы кровообращения и развитием острого цереброваскулярного синдрома ($r = 0,688 \pm 0,15$, $p < 0,05$).

Второе место по уровню заболеваемости у пациентов, перенесших ТИА, после заболеваний сердечно-сосудистой системы принадлежало психическим расстройствам, распространенность которых составила 138,2 случая на 100 пациентов (*табл. 3*).

● ***Таблица 2.*** Ранговое распределение сопутствующих заболеваний по классам болезней у обследованных пациентов (в % к итогу)

● ***Table 2.*** Ranking distribution of co-morbidities by disease class in the examined patients (in % of total)

| Ранг | Классы болезней | % заболеваний |
|---|---|---|
| 1 | Болезни системы кровообращения | 32,6 |
| 2 | Психические расстройства | 31,5 |
| 3 | Болезни эндокринной системы | 15,5 |
| 4 | Болезни костно-мышечной системы | 8,2 |
| 5 | Болезни органов дыхания | 4,3 |
| 6 | Болезни мочеполовой системы | 3,7 |
| 7 | Болезни органов пищеварения | 2,2 |
| 8 | Болезни крови и кроветворных органов | 1,9 |
| | Итого | 100 |

● ***Таблица 3.*** Распространенность психических расстройств среди пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку

● ***Table 3.*** Prevalence of mental disorders among patients who have undergone a transient ischemic attack

| Наименование болезней | Абс. | На 100 пац. |
|---|---|---|
| Когнитивные нарушения | 109 | 31,1 |
| Из них | | |
| • Умеренные когнитивные нарушения | 70 | 19,9 |
| • Деменция легкой степени | 27 | 7,7 |
| • Деменция средней степени | 12 | 3,4 |
| • Органическое тревожное расстройство | 256 | 72,9 |
| Депрессивное расстройство | 62 | 17,7 |
| Из них | | |
| • Доклиническое депрессивное расстройство | 44 | 12,5 |
| • Депрессивное расстройство легкой степени | 12 | 3,4 |
| • Депрессивное расстройство средней степени | 6 | 1,7 |
| • Органическое эмоционально-лабильное расстройство | 58 | 16,5 |

В структуре психических заболеваний у пациентов, перенесших ТИА, ведущее место занимали органическое тревожное расстройство, составившее 52,8% случаев из 485 случаев заболеваний; КН в виде умеренного когнитивного расстройства и сосудистой деменции легкой и умеренной степени выраженности (22,5%). Эмоциональные расстройства в виде субклинических форм депрессии и депрессии легкой степени в структуре психических расстройств у пациентов, перенесших ТИА, составили 12,8%, органическое эмоционально-лабильное расстройство – 11,9%.

Установлена прямая, сильная и достоверная корреляционная взаимосвязь между степенью выраженности КН и наличием у пациентов ГБ ($r = 0,95$, $p<0,05$), выраженностью эмоциональных расстройств и ГБ ($r = 0,95$, $p<0,05$), а также со стадией ГБ. Сочетание нейропсихологических расстройств с ИБС у пациентов, перенесших ТИА, было выявлено в 47,4% случаях.

Соответственно, по жалобам больных, данным объективного статуса и дополнительным методам обследования выделены основные клинические синдромы: цефалгический (73,2%); астенический (у 83,2%); вестибулярный (у 63,5%); эмоциональные нарушения (у 53,0%); КН (у 22,5%).

Все пациенты получали стандартную реабилитацию, которая включала базовую медикаментозную терапию, ЛФК, стабилотренинг с БОС, наружную контрпульсацию, индивидуальную и групповую психотерапию с формированием адекватных копинг-стратегий, посещение школ профилактики инсульта.

Поскольку в основе патогенеза ТИА лежит обратимая локальная ишемия мозга, развивающаяся при снижении церебральной перфузии менее 18–22 мл на 100 г/мин, что сопровождается нейромедиаторными сдвигами, особая роль в медикаментозной реабилитации больных с ТИА принадлежит препаратам с комплексным воздействием на глутаматергические, ГАМК-ергические и холинергические рецепторные образования. К числу лекарственных средств с центральным холиномиметическим действием относится холина альфосцерат (Церепро). Участвуя в синтезе ацетилхолина, он положительно воздействует на нейротрансмиссию. Глицерофосфат, содержащийся в холина альфосцерате, является предшественником мембранных фосфолипидов и миелина, поэтому препарат улучшает мембранную пластичность, функцию рецепторов и синаптическую передачу. Кроме того, холина альфосцерат активирует ретикулярную формацию, способствует нормализации пространственно-временных характеристик спонтанной биоэлектрической активности мозга [60]. В целом доказано мембранопластическое, нейропластическое влияние холина альфосцерата при цереброваскулярной патологии.

Исходя из патогенетической обоснованности, 94 пациента с ТИА в составе комплексной медикаментозной реабилитации получали препарат холина альфосцерат (Церепро) по схеме: внутривенное капельное введение Церепро 1000 мг/сут на 200 мл физиологического раствора в течение 10 дней (с двухдневным перерывом в субботу и воскресенье) с последующим приемом препарата в суточной дозе 1200 мг (1 капсула 400 мг 3 раза в день) на протяжении 8 недель. Во время наблюдения исключался прием других ноотропных, нейротрофических и метаболических препаратов. Эти пациенты составили *основную группу* наблюдения.

Оставшиеся 257 пациентов, перенесших ТИА, включены в *группу сравнения*.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрастно-половому составу и ряду клинических характеристик.

Анализ эффективности программы реабилитации базировался на оценке неврологического статуса, а также использовались дополнительные методики: балльная оценка субъективной выраженности неврологических симптомов; краткая шкала оценки высших психических функций MMSE – Mini-Mental State Examination; методика оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (САН); госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS; оценка качества жизни по европейскому опроснику качества жизни EuroQol EQ-5D-5L.

Длительность наблюдения за пациентами составила 12 месяцев. Неврологический статус, состояние психических функций оценивали исходно, до начала комплексной реабилитации (1-й визит), через 10 недель (2-й визит) и через 12 месяцев от начала реабилитационного курса (3-й, окончательный визит).

Анализ субъективной оценки симптоматики выявил положительные эффекты в ряде сфер у больных обеих групп. Так, у большей части исследуемых пациентов уменьшились частота и интенсивность головной боли, субъективное ощущение головокружения и нарушений координации, улучшились когнитивные функции. Однако у пациентов *основной группы* эти изменения носили статистически значимый ($p<0,05$) характер.

К моменту начала наблюдения большинство пациентов предъявляли жалобы астенического характера: выраженная общая слабость, быстрая утомляемость, нарушения концентрации внимания. Через 2 недели в *основной*

*группе* (применение Церепро) значительная часть больных отмечала уменьшение астении, утомления (p>0,05), что объяснялось психостимулирующим действием препарата. По завершении 10 недель прослеживалось уменьшение общей слабости, утомляемости, повышение толерантности к физической нагрузке; субъективных проявлений эмоциональной неустойчивости, улучшение памяти в обеих группах, однако статистической значимости изменения достигли только у пациентов *основной группы* (p<0,05). Подобная динамика сохранялась на протяжении дальнейшего периода наблюдения.

Оценка когнитивного статуса выявила положительное влияние комплексной программы реабилитации на когнитивные функции по шкале MMSE. Несмотря на некоторые различия между группами, через 10 недель наблюдения (преобладание изменений у пациентов *основной группы*) было установлено, что в каждой из групп наблюдается достоверная положительная динамика (p<0,05). После проведенного лечения статистически значимо увеличивался общий показатель теста, достигая уровня легких КН к окончанию исследования (27,1+0,8 и 26,8+1,6 соответственно). Статистически значимого различия в темпах восстановления когнитивных функций между группами не отмечено.

Перед началом исследования уровень тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) в обеих группах был практически одинаков и составлял 8–10 баллов (субклиническая тревога/депрессия), что не могло не влиять на когнитивные функции, астенические проявления и качество жизни. Средний показатель выраженности тревоги у пациентов *основной группы* до начала реабилитации составлял 9,5 балла, причем у 13 больных результаты позволили диагностировать явную тревогу (более 12 баллов по шкале HADS). Средний показатель тревоги у пациентов группы сравнения – 9,1 балла; явная тревога прослеживалась у 38 человек. Уже после 10 недель реабилитации средний балл тревоги по шкале HADS у пациентов обеих групп снизился и составил 8,7 и 8,4 соответственно. К концу 12-го месяца наблюдения отмечалось снижение показателей до 7,0 у пациентов *1-й группы* и 7,4 – у пациентов *группы сравнения*, что ниже диагностического показателя субклинической и явной тревоги (8 и 12 баллов соответственно).

Аналогичная динамика отмечалась по показателю депрессии шкалы HADS. Средний балл выраженности депрессии у больных 1-й группы до начала комплексной терапии с холина альфосцератом составил 9,8, а у 12 больных результаты позволяли диагностировать явную депрессию (более 12 баллов по шкале HADS). Средний показатель выраженности депрессии у больных группы сравнения исходно равнялся 9,2; явная депрессия выявлялась у 40 человек. После 10 недель исследования средний балл у пациентов обеих групп достоверно снизился (p<0,05) и составил 7,3 и 7,2 соответственно. Это ниже диагностического показателя субклинической и явной депрессии (8 и 12 баллов соответственно).

Исследование качества жизни больных основной и группы сравнения выявило улучшение показателей по всем пунктам опросника EQ-5D, статически значимые различия показателей наблюдались через 10 недель реабилитации и были выше в основной группе пациентов (p<0,05). К концу 12-месячного периода наблюдения отмечалось выравнивание показателей в обеих группах больных.

Повторные ТИА развились у 44 (12,54%) пациентов в среднем через 4,5 ± 1,2 месяца после первичной атаки. Среди пациентов, перенесших повторные ТИА, преобладали мужчины – 41 (60,29%), средний возраст которых составил 62,5 ± 3,7 года. Среди пациентов с повторной ТИА доминировали пациенты *группы сравнения* (33 пациента против 11 больных *основной группы*, p<0,05).

ИИ развился у 16,52% (58) пациентов в среднем через 3,4 ± 0,5 месяца после ТИА без значимых различий между мужчинами и женщинами, средний возраст составил 63,7 ± 2,1 года. Среди этих пациентов также преобладали больные *группы сравнения*, получавшие только стандартную схему реабилитации без включения Церепро (14 пациентов *основной группы* против 44 больных *группы сравнения*).

Геморрагический инсульт (ГИ) зарегистрирован у 6 (1,7%) пациентов (1 пациент основной группы, 5 пациентов группы сравнения). Таким образом, повторное острое цереброваскулярное событие (ТИА, ИИ, ГИ) среди изучаемой группы пациентов было зарегистрировано у 108 (30,76%) пациентов, перенесших ТИА, с преобладанием повторной ТИА у мужчин в возрасте от 58 до 68 лет. Статистически значимо чаще цереброваскулярное событие наблюдалось у пациентов *группы сравнения* (p<0,05), в схему реабилитации которых не был включен холина альфосцерат. Данные результаты могут расцениваться как нейропротективный эффект холина альфосцерата (Церепро).

Таким образом, показано достоверное изменение показателей астении, тревоги и депрессии, когнитивных функций на фоне комплексной программы реабилитации пациента в течение года после перенесенной ТИА. Эффект реабилитационных мероприятий оказался достоверно выше в группе пациентов, в схему реабилитационных мероприятий которых включался препарат с нейроцитопротекторным влиянием (холина альфосцерат, Церепро).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение отечественной и зарубежной литературы показало, что ТИА могут являться предвестником более тяжелого сердечно-сосудистого события, риск которого различается в зависимости от многих факторов, что требует индивидуализации в каждом случае. Особого внимания и дальнейшего исследования заслуживают нейропсихологические изменения (когнитивные, эмоциональные расстройства) у пациентов с ТИА, которые встречаются в высоком проценте случаев, оказывая влияние на качество жизни и ограничивая эффективность проводимых реабилитационных мероприятий.

Несомненно, выявление и коррекция модифицируемых факторов риска – оптимальная стратегия, направленная на вторичную профилактику серьезных сердечно-сосудистых событий после ТИА. Однако реабилитация данной группы пациентов должна носить комплексный мультидисциплинарный и продолжающийся характер с учетом индивидуальных коморбидных, психологических и когнитивных особенностей пациентов. Учитывая высокую распространенность сопутствующих заболеваний (АГ, ИБС, СД), в состав междисциплинарной бригады необходимо включать не только невролога, но и терапевта, кардиолога, эндокринолога.

Важное место в программах комплексной медико-социальной реабилитации пациентов, перенесших ТИА, должна занимать психологическая коррекция с привлечением в мультидисциплинарную бригаду психотерапевта и медицинского психолога с целью социальной реадаптации.

Персонализированные программы МР пациентов, перенесших ТИА с наличием эмоциональных и КН, целесообразно составлять с учетом выраженности и значимости для пациента выявленных нейропсихологических расстройств.

Патогенетически обоснованным является включение в комплексную реабилитацию препаратов, влияющих на процессы нейропластичности и обладающих нейроцитопротекторным эффектом. В нашем исследовании положительная динамика при оценке аффективных и когнитивных функций позволила с высокой степенью достоверности выявить преимущества применения реабилитационного комплекса, включающего Церепро, у пациентов с ТИА. Эффективность включения холина альфосцерата в терапевтическую программу подтверждалась результатами отдаленных наблюдений (через 12 месяцев), которые показали сохранение полученных результатов и более низкие показатели повторных цереброваскулярных событий в течение года наблюдения.

Дальнейшими задачами в этой области неврологии являются оптимизация маршрутизации пациентов с ТИА, определение алгоритма составления долгосрочных реабилитационных и профилактических программ, стандартизация событийных, временных и результативных критериев оценки качества оказания медицинской помощи пациентам с ТИА.

Поступила/Received 23.05.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (Прил.).* 2003;103(8):4–9. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L. V. Stroke epidemiology in Russia. *Zhurn. nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. Insul't (Pril.).* 2003;103(8):4–9.] (In Russ.)
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. 2001, 327 с., с. 6. [Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ischemia of the brain. 2001, 327 p., p. 6.] (In Russ.)
3. Johnston S.C. Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2002;347:1687-1692. doi: 10.1056/NEJMcp020891.
4. Siekert R.G., Whisnant J.P., eds. Cerebral vascular diseases: fourth conference. New York: Grune & Stratton, 1965.
5. Гудкова В.В., Мешкова К.С., Волкова А.В., Стаховская Л.В. Транзиторная ишемическая атака. Вопросы диагностики, лечения и профилактики. *Земский врач.* 2013;3(20):18-21. [Gudkova V.V., Meshkova K.S., Volkova A.V., Stakhovskaya L.V. Transitor ischemic attack. Diagnostics, treatment and prevention issues. *Zemskij vrach.* 2013;3(20):18-21.] (In Russ.)
6. Парфенов В.А., Рагимов С.К. Прогноз при транзиторных ишемических атаках по результатам годичного наблюдения. *Неврол. журнал.* 2011;2:23–26. [Parfenov V.A., Rahimov S.K. Forecast at transient ischemic attacks on the basis of the results of annual observation. *Nevrol. zhurnal.* 2011;2:23–26.] (In Russ.)
7. Kidwell C.S., Alger J.R., Di Salle F., Starkman S., Villablanca P., Bentson J., Saver J.L. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke.* 1999 Jun;30(6):1174-80.
8. Albers G.W., Caplan L.R., Easton J.D., Fayad P.B. et al. Transient Ischemic Attack – Proposal for a New Definition. *N Engl J Med.* 2002;347:1713-1716. doi: 10.1056/NEJMsb020987.
9. Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W., et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2009;40(6):2276–93.
10. You Lu E, Jia Yu, Jian Hu, B Yan Tan, D Jiayan Wu, Yanxin Zhao and Xueyuan Liu Predictive Value of A2HD Scoring for Transient Symptoms Associated with Infarction. *Med Sci Monit.* 2019;25:52–60. doi: 10.12659/MSM.911941.
11. Sacco R.L., Kasner S.E., Broderick J.P., Caplan L.R., Connors J.J., Culebras A., et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(7):2064–89.
12. Brazzelli M., Chappell F.M., Miranda H., Shuler K., Dennis M., Sandercock P.A.G., et al. Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack. *Ann Neurol.* 2014;75(1):67–76.
13. Molad J., Ben-Assayag E., Korczyn A.D., et al. Clinical and radiological determinants of transient symptoms associated with infarction (TSI). *J Neurol Sci.* 2018 Jul 15;390:195-199. doi: 10.1016/j.jns.2018.04.038.
14. Vora N., Tung C.E., Mlynash M., Garcia M., Kemp S., Kleinman J. et al. TIA triage in emergency department using acute MRI (TIA-TEAM): a feasibility and safety study. *Int J Stroke.* 2015;10(3):343–7.
15. Johnston S.C. et al. Short-term prognosis after emergency-department diagnosis of TIA. *JAMA.* 2000;284(22):2901–2906.
16. Rothwell P.M., Giles M.F., Chandratheva A., Marquardt L., Geraghty O., Redgrave J.N.E., et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet.* 2007;370(9596):1432–42.
17. Whiteley W.N., Wardlaw J.M., Dennis M.S., Sandercock P.A. Clinical scores for the identification of stroke and transient ischaemic attack in the emergency department: a cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(9):1006–10.
18. Lovett J.K., Dennis M.S., Sandercock P.A.G. Bamford J., Warlow C.P., and Rothwell P.M. Very Early Risk of Stroke After a First Transient Ischemic Attack. *Stroke.* 2003;34:e138–e140. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000080935.01264.91/.
19. Coull A.J. et al. Oxford Vascular Study Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ.* 2004;328. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.37991.635266.44.
20. Kleindorfer D. et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke.* 2005;36(4):720–723. doi: 10.1161/01.STR.0000158917.59233.b7.
21. Johnston S.C., Gress D.R., Browner W.S., Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA.* 2000;284(22):2901–6.

22. Wang Y., Zhao X., Jiang Y., et al. Prevalence, knowledge, and treatment of transient ischemic attacks in China. *Neurology*. 2015;84(23):2354–61.
23. Humphrey P.R.D. and Marshall J. Transient ischemic attacks and strokes with recovery prognosis and investigation. *Stroke*. 1981 Nov-Dec;12(6):765-9.
24. Valls J., Peiro-Chamarro M., Cambray S., Molina-Seguin J., Benabdelhak I., Purroy F. A Current Estimation of the Early Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Intervention Studies. *Cerebrovasc Dis*. 2017;43(1-2):90-98. doi: 10.1159/000452978. Epub 2016 Dec 20.
25. Ois A., Cuadrado-Godia E., Giralt-Steinhauer E., Jimenez-Conde J., Soriano-Tarraga C., Rodríguez-Campello A., Avellaneda C., Cascales D., Fernandez-Perez I. and Roquer J. Long-Term Stroke Recurrence after Transient Ischemic Attack: Implications of Etiology. *J Stroke*. 2019 Apr 17. doi: 10.5853/jos.2018.03601.
26. Ois A., Zabalza A., Moreira A., Cuadrado-Godia E., Jimenez-Conde J., Giralt-Steinhauer E., et al. Long-term cardiovascular prognosis after transient ischemic attack: associated predictors. *Neurology*. 2018;90(7):e553–8.
27. Amarenco P., Lavallee P.C., Monteiro Tavares L., et al. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2182–90.
28. Sanders L.M., Srikanth V.K., Jolley D.J., et al. Monash transient ischemic attack triaging treatment: Safety of a transient ischemic attack mechanism-based outpatient model of care. *Stroke*. 2012;43(11):2936–41.
29. Rothwell P.M. et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005;366(9479):29–36.
30. Quinn T.J., Cameron A.C., Dawson J., Lees K.R., Walters M.R. ABCD2 scores and prediction of noncerebrovascular diagnoses in an outpatient population: a case-control study. *Stroke*. 2009;40(3):749–53.
31. Sheehan O.C., Merwick A., Kelly L.A., Hannon N., Marnane M., Kyne L., et al. Diagnostic usefulness of the ABCD2 score to distinguish transient ischemic attack and minor ischemic stroke from noncerebrovascular events: the North Dublin TIA study. *Stroke*. 2009;40(11):3449–54.
32. Al-Khaled M., Matthis C., Munte T.F., et al. The incidence and clinical predictors of acute infarction in patients with transient ischemic attack using MRI including DWI. Neuroradiology. 2013;55(2):157–63.
33. Fujinami J., Uehara T., Kimura K. et al. Incidence and predictors of ischemic stroke events during hospitalization in patients with transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(5):330–35.
34. Ohara T., Uehara T., Toyoda K., et al. early stroke risk after transient ischemic attack in patients without large-artery disease or atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(7):1656–61.
35. Hoshino T., Nagao T., Mizuno S., et al. Cardioembolic stroke is frequent in late recurrence after transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(6):822–27.
36. Miyagi T., Uehara T., Kimura K., et al. Examination timing and lesion patterns in diffusion-weighted magnetic resonance imaging of patients with classically defined transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(8):e310–16.
37. Nakajima M., Hirano T., Naritomi H., Minematsu K. Symptom progression or fluctuation in transient ischemic attack patients predicts subsequent stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(3):221–27.
38. Phan T.G., Sanders L., Srikanth V. Recent advances in the management of transient ischaemic attack: a clinical review. *Intern Med J*. 2013;43(4):353–60.
39. Kleinman J.T., Mlynash M., Zaharchuk G., et al. Yield of CT perfusion for the evaluation of transient ischaemic attack. *Int J Stroke*. 2015;10(Suppl A100):25–9.
40. Coutts S.B., Eliasziw M., Hill M.D., Scott J.N., Subramaniam S., Buchan A.M., et al. An improved scoring system for identifying patients at high early risk of stroke and functional impairment after an acute transient ischemic attack or minor stroke. *Int J Stroke*. 2008;3(1):3–10.
41. Полтавцева О.В. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и транзиторной ишемической атакой. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(1):39-43. [Poltavtseva O.V. Cognitive disorders in patients with arterial hypertension and transient ischemic attack. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2014;29(1):39-43.] (In Russ.)
42. Лобзин С.В. Дискуссионные вопросы диагностики и патогенетической терапии хронической церебральной ишемии с когнитивными нарушениями. *Медицинский алфавит. Неврология и психиатрия*. 2018;1(1):5-14. [Lobzin S.V. Discussion questions of diagnostics and pathogenetic therapy of chronic cerebral ischemia with cognitive disorders. Medicinskij alfavit. Nevrologiya i psihiatriya. 2018;1(1):5-14.] (In Russ.)
43. Малеина А.Ю. Роль транзиторной ишемической атаки в возникновении когнитивных нарушений (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016;12(2):273-277. [Maleina A. Yu. The role of transient ischemic attack in the occurrence of cognitive impairment (review). *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2016;12(2):273-277.] (In Russ.)
44. Bivard A., Lillicrap T., Maréchal B. et al. *Stroke*. 2018;49(2):384-390.
45. Deijle I.A., Van Schaik S.M., Van Wegen E.E., Weinstein H.C., Kwakkel G., Van den Berg-Vos R.M. Lifestyle Interventions to Prevent Cardiovascular Events After Stroke and Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Jan;48(1):174-179.
46. Faulkner J., McGonigal G., Woolley B., Stoner L., Wong L., Lambrick D. A randomized controlled trial to assess the psychosocial effects of early exercise engagement in patients diagnosed with transient ischaemic attack and mild, non-disabling stroke. *Clin Rehabil*. 2015 Aug;29(8):783-94.
47. Faux S.G., Arora P., Shiner C.T., Thompson-Butel A.G., Klein L.A. Rehabilitation and education are underutilized for mild stroke and TIA sufferers. *Disabil Rehabil*. 2017 Mar;12:1-5.
48. Heron N., Kee F., Cardwell C., Tully M.A., Donelly M., Cupples M.E. Secondary prevention lifestyle interventions initiated wthin 90 days after TIA or minor stroke: a systematic review and metaanalisis of rehabilitation programmes. *Br J Gen Pract*. 2017 Jan;67(654):e57-e66.
49. Heron N., Kee F., Donnelly M., Cupples M.E. Systematic review of rehabilitation programmes initiated within 90 days of a transient ischaemic attack or 'minor' stroke: a protocol. *BMJ Open*. 2015 Jun 18;5(6).
50. Marzolini S., Danells C., Oh P.I., Jagroop D., Brooks D. Feasibility and Effects of Cardiac Rehabilitation for Individuals after Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Oct;25(10):2453-63.
51. Woolley B., Stoner L., Lark S., Wong L., Lanford J., Faulkner J. Effect of early exercise engagement on arterial stiffness in patients diagnosed with a transient ischaemic attack. *J Hum Hypertens*. 2015 Feb;29(2):87-91.
52. Boss H.M., Van Schaik S.M., Deijle I.A., de Melker E.C., van den Berg B.T., Scherder E.J., Bosboom W.M., Weinstein H.C., Van den Berg-Vos R.M. A randomised controlled trial of aerobic exercise after transient ischaemic attack or minor stroke to prevent cognitive decline: the MoveIT study protocol. *BMJ Open*. 2014 Dec 31;4(12):e007065.
53. Kamm C.P., Schmid J.P., Müri R.M., Mattle H.P., Eser P., Saner H. Interdisciplinary cardiovascular and neurologic outpatient rehabilitation in patients surviving transient ischemic attack or stroke with minor or no residual deficits. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Apr;95(4):656-62.
54. Ihle-Hansen H., Thommessen B., Fagerland M.W., Oksengård A.R., Wyller T.B., Engedal K., Fure B. Effect on anxiety and depression of a multifactorial risk factor intervention program after stroke and TIA: a randomized controlled trial. *Aging Ment Health*. 2014 Jul;18(5):540-6.
55. Brouwer-Goossensen D., van Genugten L., Lingsma H., Dippel D., Koudstaal P., den Hertog H. Determinants of intention to change health-related behavior and actual change in patients with TIA or minor ischemic stroke. *Patient Educ Couns*. 2016 Apr;99(4):644-50.
56. Clark T.G., Murphy M.F., Rothwell P.M. Long term risks of stroke, myocardial infarction and vascular death in «low risk» patients with a non-recent transient ischemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:577-580.
57. Hillsdon K.M., Kersten P., Kirk H.J. A qualitative study exploring patients' experiences of standard care or cardiac rehabilitation post minor stroke and transient ischaemic attack. *Clin Rehabil*. 2013 Sep;27(9):845-53.
58. Фокин А.А., Бельская Г.Н., Файзуллин К.Р. Диагностика стенозирующей патологии сонных артерий у лиц, перенесших транзиторную ишемическую атаку: две стороны одной проблемы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011;6(6):62-66. [Fokin A.A., Belskaya G.N., Faizullin K.R. Diagnostics of the stenotic pathology of carotid arteries in people who have undergone a transiting ischemic attack: two sides of the same problem. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2011;6(6):62-66] (In Russ.)
59. Franzén-Dahlin Å., Laska A.C. Gender differences in quality of life after stroke and TIA: a cross-sectional survey of out-patients. *J Clin Nurs*. 2012 Aug;21(15-16):2386-91.
60. Исайкин А.И., Чернышова Е.А., Яхно Н.Н. Применение нейропротективной терапии при инсульте и черепно-мозговой травме. *Трудный пациент*. 2012;11. [Isaikin A.I., Chernyshova E.A., Yakhno N.N. The use of neuroprotective therapy in stroke and craniocerebral injury. *Trudnyj pacient*. 2012;11.] (In Russ.)

# ЦЕРЕПРО®

## НЕЙРОПРОТЕКТОР С КОМПЛЕКСНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ[1]

**УЛУЧШЕНИЕ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ[2]**

**ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОВСЕДНЕВНОЙ АКТИВНОСТИ[3]**

**СНИЖЕНИЕ РИСКА ИНВАЛИДИЗАЦИИ[3]**

**НОВАЯ ЭКОНОМИЧНАЯ УПАКОВКА[4] — В 2 РАЗА МЕНЬШЕ УПАКОВОК НА КУРС[4] И ДО 50 % ВЫГОДНЕЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ[5]**

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/

veropharm

**Церепро®**

Холина альфосцерат

**Капсулы** 400 мг, № 14, № 28, № 56
**Ампулы** 250 мг/мл, № 3, № 5

**АО «ВЕРОФАРМ»**
107023, Россия, г. Москва, Барабанный пер., д. 3
Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28
E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru
VERCER190371 от 26.04.2019

1. В. В. Афанасьев. Фармакология и клиническое применение холинотропных средств. ИПП Искусство России 2011
2. A. Muratorio1, U. Bonuccelli. Нейротропный подход к лечению мультиинфарктной деменции с использованием холина альфосцерата. Международный неврологический журнал № 3(65), 2014
3. Л.В. Стаховская, С.А. Румянцева, Е.В. Силина и соавт. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиции доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования). Фарматека № 8, 2011, стр. 60–66
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Церепро®
5. Средняя цена аптек среди МНН холина альфосцерата капсулы 400 мг в сравнении с Глиатилином, данные Medlux.ru 06.2018

**Производится компанией «ВЕРОФАРМ» — подразделением группы Abbott, одного из лидеров фармацевтической отрасли**

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-32-38

# Эпилепсия и когнитивные нарушения

## КАКОЙ АНТИКОНВУЛЬСАНТ ВЫБРАТЬ?

**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 рассмотрена эпилепсия как хроническое заболевание центральной нервной системы с широким спектром психоневрологических расстройств, к которым относятся когнитивные, аффективные и поведенческие расстройства. Отмечено, что у пациентов с эпилепсией важно как можно раньше выявлять наличие коморбидных состояний, обеспечить их раннюю идентификацию, диагностику и должный контроль. К наиболее частым проявлениям когнитивной дисфункции при эпилепсии относятся депрессия, нарушения памяти, внимания и брадифрения в межприступном периоде. В патогенезе упомянутых нарушений важную роль играют различные факторы: органические повреждения структур мозга, нейрональная дисфункция, межприступная эпилептическая активность, повторные припадки, а также прием определенных антиэпилептических препаратов. Рассмотрены различные антиэпилептические препараты с точки зрения влияния на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение больных. Более углубленно рассмотрены препараты вальпроевой кислоты, которые в целом имеют хороший когнитивный профиль. Отдельное место уделено препарату Конвулекс®, который имеет множество лекарственных форм, что обеспечивает гибкость и удобство подбора дозы.**

*Ключевые слова: эпилепсия. когнитивные, аффективные, поведенческие расстройства, влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции, вальпроевая кислота, Конвулекс®*

*Для цитирования:* Пизова Н.В. Эпилепсия и когнитивные нарушения. Какой антиконвульсант выбрать? *Медицинский совет.* 2019; 9: 32-38. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-32-38.

*Конфликт интересов:* автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Epilepsy and cognitive impairment

## HOW TO CHOOSE AN ANTICONVULSANT DRUG?

**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

**ABSTRACT**

**The article describes epilepsy as a chronic disease of the central nervous system with a wide range of neuropsychiatric disorders, which include cognitive, affective and behavioral disorders. It is important to detect the presence of comorbid conditions in patients with epilepsy as early as possible to ensure early identification, diagnosis and proper monitoring of such co-morbidities. The most frequent manifestations of cognitive dysfunction in epilepsy include depression, impaired memory, attention, and bradyphrenia in the attack-free interval. Various factors play an important role in the pathogenesis of these disorders: organic brain damage, neuronal dysfunction, interictal epileptic activity, repeated seizures, and intake of certain anti-epileptic drugs. Various anti-epileptic drugs are considered from the point of view of influencing the cognitive functions, affective sphere and behavior of patients. Valproic acid preparations, which generally have a good cognitive profile, are presented in detail. A special attention is paid to Convulex, which has multi-dose presentations to provide further advantages in terms of dose flexibility.**

*Keywords: epilepsy, cognitive, affective, behavioural disorders, effect of anti-epileptic drugs on cognitive functions, valproic acid, Convulex®*

*For citing:* Pisova N.V. Epilepsy and cognitive impairment. How to choose an anticonvulsant drug? *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 32-38. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-32-38.

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

Эпилепсия – хроническое заболевание центральной нервной системы с возникновением неспровоцированных эпилептических приступов [1]. Эпилепсия является одним из старейших распознаваемых неврологических заболеваний в мире и характеризуется широким распространением в клинической картине различных нейропсихических нарушений. Психоневрологические расстройства при эпилепсии являются одним из важнейших компонентов клинической картины заболевания, существенно влияющих на качество жизни и социальную адаптацию пациентов. К ним относятся когнитивные, аффективные и поведенческие расстройства, ведущее место среди которых принадлежит нарушениям когнитивной сферы [2–4]. Появляется все больше данных о том, что эпилепсия может быть связана с такими сопутствующими состояниями, как проблемы обучения, психологические и поведенческие расстройства. Коморбидные состояния различаются по типу и тяжести, от малозаметных трудностей в обучении до выраженных расстройств интеллектуальных и психических функций [5]. При постановке диагноза пациенту с эпилепсией важно, чтобы наличию коморбидных состояний уделялось должное внимание на раннем этапе с целью обеспечить их раннюю идентификацию, диагностику и должный контроль [6].

Когнитивные нарушения (КН) у больных с эпилепсией, определяемые нейропсихологическим тестированием, детерминированы сложным взаимодействием биологических и социальных факторов, в ряде случаев носят вариативный характер и могут иметь некоторые различия в зависимости от выбранных методов исследования [7]. В научном сообществе сформулированы общие представления об изменении когнитивных функций при эпилепсии, к которым относят: снижение кратковременной памяти, снижение концентрации внимания на воспроизведении единиц информации и их репродукции, в дальнейшем расстройство удержания в памяти и запоминания, инертность психических процессов, описание мышления как тугоподвижного и вязкого; характерные изменения речи – замедление темпа, олигофазии; изменения в интеллектуально-мнестической и эмоционально-личностной сфере [8].

Изменения когнитивных функций в структуре эпилептической болезни были обнаружены еще во времена античности и Древнего Востока [9]. Системный подход в анализе научных сведений прослеживается в работах французского психиатра Эскироля [10], который составлял таблицы клинических признаков эпилепсии и отмечал у больных развитие деменции, а также постприступных расстройств памяти. Он обращал внимание, что развитие психических расстройств усугубляет течение заболевания и вызывает некурабельное слабоумие. Bouchet в 1825 г. публикует эпидемиологическое исследование, впервые отмечая посмертные изменения гиппокампа у пациентов с эпилепсией. В дальнейшем Sommer W. [11] изучил область гиппокампа на аутопсии и обнаружил в большинстве случаев глиоз и избирательную потерю пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа, назвав это гиппокампальным склерозом. Эти изменения сочетались с наличием деменции. Первые психодиагностические исследования были выполнены в конце XIX – начале XX в. и связаны с именами В.М. Бехтерева, Э. Крепелина, А.Н. Бернштейна и других ученых [12]. В.М. Бехтерев изучал развитие кратковременной амнезии у пациентов с эпилептическими приступами и показал, что нарушения памяти могут иметь эпилептическую природу [13]. Л.С. Выготский указывал на важность и необходимость комплексной диагностики эпилепсии у детей с учетом нарушений функций ВНД для своевременной коррекции [14]. У. Пенфилд и Б. Милнер [1, 15, 16] большую роль отводили нейропсихологической диагностике состояния высших психических функций с уточнением роли эпилептического очага.

КН и поведенческие расстройства могут как предшествовать дебюту эпилепсии, появляться после начала приступов, так и прогрессировать по мере развития заболевания [17]. К наиболее частым проявлениям когнитивной дисфункции при эпилепсии относятся депрессия, нарушения памяти, внимания и брадифрения в межприступном периоде [18–20]. В патогенезе упомянутых нарушений важную роль играют различные факторы: органические повреждения структур мозга, нейрональная дисфункция, межприступная эпилептическая активность, повторные припадки, а также прием определенных антиэпилептических препаратов (АЭП) [21, 22].

Необходимо отметить, что у одного пациента в основе когнитивных и психических нарушений могут лежать несколько указанных причин (как правило, именно так и бывает). Вклад конкретных факторов оценить достаточно сложно, так как разные факторы могут оказывать независимое различное влияние на когнитивные нарушения при эпилепсии. В настоящее время продолжаются многочисленные исследования, целью которых является оценка независимого вклада разных факторов в развитие нарушений когнитивной и психической сферы при эпилепсии [23].

Одним из факторов, оказывающих негативное влияния на когнитивные функции, является этиология эпилепсии. Причинными факторами могут быть приобретенные заболевания (черепно-мозговая травма, перенесенный инсульт, последствия нейроинфекции, гипоксически-ишемическое перинатальное поражение головного мозга, мезиальный височный склероз и др.) и генетические заболевания (туберозный склероз, синдромы ломкой Х-хромосомы, Ретта, Драве и др.) [24]. Недавно (2017) был введен термин «энцефалопатия развития» (developmental encephalopathy), который означает, что при энцефалопатиях развития когнитивные и поведенческие нарушения вызваны самим заболеванием (например, генетическим синдромом), и их течение не зависит от лечения АЭП [6].

Несмотря на то что этиология эпилепсии, очевидно, играет ведущую роль для когнитивного развития, приступы с дебютом в раннем возрасте, независимо от этиологии заболевания, могут привести к когнитивным нарушениям [24]. Так, в исследовании нейропсихологических функций у детей с резистентной эпилепсией, вызванной фокальной кортикальной дисплазией, Korman B. с соавт. показали, что основными факторами, связанными с КН,

были возраст дебюта эпилепсии и распространенность дисплазии (ее локализация играла меньшую роль), причем каждый из этих факторов вносил независимый вклад в формирование КН [25]. D.S. O'Leary и соавт. [26] отмечали более выраженные отклонения в психической сфере у детей с дебютом заболевания в возрасте до 5 лет и дальнейший прогресс изменений связывали с полиформностью приступов и появлением их новых типов в течение заболевания. Эти наблюдения сопоставимы с данными работы [27], в которой представлены результаты исследования группы взрослых пациентов. Было отмечено существенное различие в когнитивной сфере у больных с дебютом эпилепсии до 5 лет и с более поздним дебютом. При дебюте болезни в 14–15 лет и после 18 лет ассоциации с КН не выявлено [28, 29].

Продолжительность заболевания в большей части исследований [26–29] не являлась специфическим фактором развития нарушений памяти. Ряд авторов показал, что при височной эпилепсии [30] существует связь между продолжительностью заболевания и КН. В некоторых случаях при первично-генерализованной эпилепсии КН связаны с длительностью заболевания, однако корреляция наблюдается у детей в возрасте до 11 лет [31]. Многие исследователи связывают худшие когнитивные способности с частотой приступов [32, 33]. У монозиготных близнецов с одинаковыми формами эпилепсии, но разной частотой приступов при более частых приступах обнаружено развитие КН [27].

Согласно данным материалам имеется четкая взаимосвязь КН и локализации пароксизмального очага. В частности, при височной эпилепсии в наибольшей степени когнитивная сфера страдает при расположении очага в медиобазальных отделах височной доли. При левостороннем височном фокусе нарушается вербальная память, тогда как при правостороннем – пространственная и зрительная [22, 34–36]. При локализации очага в левом полушарии характерны нарушения слухоречевой и долговременной памяти, а в правом полушарии – нарушения зрительной памяти, выраженность вербальных и пространственных расстройств [3, 22]. Вместе с тем ослабление этих функций зависит от доминантности полушарий.

КН тесно связаны с феноменом старения мозга. Вот почему эта проблема взаимосвязана с когнитивной функцией и приобретает у пациентов пожилого и старческого возраста крайне важное значение. Основными причинами развития эпилепсии у данной категории лиц являются преморбидная несостоятельность плюс цереброваскулярная патология, перенесенный инсульт, травмы и нейродегенеративные заболевания [37].

Эпилепсия – заболевание, требующее длительной, многолетней (не менее 3 лет после прекращения приступов) терапии. Согласно последним рекомендациям Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE), эпилепсию можно считать разрешенной (resolved), если у пациента нет приступов в течение 10 лет, причем 5 последних лет он не принимает АЭП, а также если пациент вышел из возраста, в котором проявляются возраст-зависимые формы эпилепсии [38].

В настоящее время показано, что практически все АЭП могут оказывать влияние на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение больных, однако это влияние может быть как позитивным, так и негативным [21]. В 1926 г. L. Muskens [15] указывал, что изменения личности могут быть следствием такой терапии, в частности применения барбитуратов. По данным исследований, от 30 до 60% пациентов рассматривают проблемы с памятью и замедлением мышления как побочный эффект АЭП, хотя во многих работах показано, что когнитивный дефицит присутствовал и до начала лечения [33]. Ведется дискуссия о различиях побочных эффектов старых и новых АЭП. Предпочтительной в лечении эпилепсии является монотерапия, при которой отмечается меньше таких эффектов [32]. Однако использование даже одного препарата может вызывать КН. Есть данные об одинаковом ухудшении когнитивных функций у пациентов, принимавших карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал [39]. После приема фенитоина и карбамазепина в течение 1 мес. когнитивные функции (внимание, исполнительные функции) ухудшались даже у здоровых добровольцев. В многоцентровом исследовании HOLMFRID [40] при отмене карбамазепина или фенитоина отмечалось улучшение когнитивных функций. Отрицательное влияние на когнитивные функции может оказывать политерапия АЭП [41–43]. Вероятно, что нейротоксичность препаратов является следствием взаимодействия АЭП, а не только действия каждого препарата в отдельности [44].

Фенобарбитал и другие барбитураты относятся к наиболее нейротоксичным препаратам, негативное влияние которых на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение выражено сильнее всего. По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), фенобарбитал оказывает негативное влияние на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией [45]. По данным исследований, отмечается отрицательное влияние фенитоина на внимание, память и особенно на скорость решения умственных задач, причем степень этих нарушений существенна: от средней до выраженной [46–49].

Побочное действие карбамазепина, как предполагается, связано с его метаболитом – карбамазепин-эпоксидом [50]. Даже у здоровых добровольцев назначение карбамазепина вызывало отрицательные когнитивные эффекты по тесту Векслера [51]. Такие же изменения наблюдались у пациентов, которым на фоне стабильной терапии карбамазепином повышали его суточную дозировку. Однако интересным фактом является регресс у части пациентов КН через 3–4 недели после назначения карбамазепина при впервые выявленных случаях парциальной эпилепсии [52]. По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), карбамазепин не оказывает существенного влияния на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией (эффект препарата нейтральный) [45].

Вальпроевая кислота является АЭП широкого спектра действия, который является препаратом первой линией лечения при всех типах эпилептических приступов и формах эпилепсии [53–56]. Препараты вальпроевой кислоты чрезвычайно востребованы, несмотря на появление

ряда новых АЭП, о чем свидетельствует включение их в последние рекомендации по лекарственной терапии эпилепсии [57–59].

Препараты вальпроевой кислоты в целом имеют хороший когнитивный профиль [60], и не выявлено значимых отклонений памяти, скорости реакции и мышления. Вальпроат почти не оказывает негативного влияния на когнитивную сферу, в том числе у детей [21], но может положительно влиять на настроение. В ретроспективном нерандомизированном 5-летнем исследовании проведен анализ когнитивных нежелательный явлений (НЯ) у 1694 пациентов, находившихся на обследовании в эпилептологическом центре клиники Колумбийского университета (New York, USA), по сравнению с 1189 пациентами с впервые выявленной эпилепсией. Показано, что максимально часто когнитивные НЯ имелись у пациентов, принимавших топирамат, – 21,5%, далее по убывающей следовали окскарбазепин – 11,6%, леветирацетам – 10,4%, карбамазепин – 9,9%, ламотриджин – 8,9%, вальпроевая кислота – 8,3% и габапентин – 7,3% [61]. Существует предположение, что препарат влияет на дофаминергическую и серотонинергическую передачу, что обусловливает его эффективность при ряде психических и нервных заболеваний [62, 63]. По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), вальпроаты не оказывают влияния на когнитивные функции детей (эффект нейтральный) [45]. Ряд исследователей подтвердили преимущество вальпроата над барбитуратами по влиянию на когнитивные функции: при длительном лечении фенобарбиталом показатели интеллекта снижаются по сравнению с лечением вальпроатами [64, 65]. Вальпроат имеет значительные преимущества перед фенобарбиталом по показателям тестов на решение интеллектуальных задач [64, 65]. Тем не менее в отдельных исследованиях было показано отрицательное влияние вальпроата (по выраженности – от легкого до умеренного) на скорость психомоторных реакций и скорость мыслительных процессов [66–70]. Однако часть ученых полагает, что вальпроаты все же могут оказывать отрицательный эффект на когнитивные функции. В частности, в работе Vinten [71] отмечалось влияние приема вальпроатов на интеллект. Прием женщинами вальпроевой кислоты и наличие приступов во время беременности отрицательно сказывалось на интеллекте их детей [72]. В то же время в долгосрочном применении у пациентов с эпилепсией препараты вальпроевой кислоты оказывают меньший отрицательный эффект на сферу ВНД, чем фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал [73]. С.Г. Бурд с соавт. [74] сообщают, что когнитивные функции у пациентов, переведенных с карбамазепина на пролонгированную форму депакина, улучшились на 32%.

Из препаратов вальпроевой кислоты, представленных, в частности, в России, отличается по составу Конвулекс®. В капсулах Конвулекса содержится вальпроевая кислота, а в каплях, сиропе, таблетках пролонгированного действия и в готовом растворе для внутривенного введения – натриевая соль вальпроевой кислоты. Конвулекс® – вальпроат, синтезирован в августе 1974 г. в Австрии и является собственной запатентованной разработкой австрийской фармацевтической компании Gerot Pharmazeutika GmbH. В феврале 1981 г. Конвулекс® (в таблетках по 300 мг) был зарегистрирован в СССР. В июне 1999 г. регистрацию в РФ прошли капсулы Конвулекс® 150 мг, 300 мг, 500 мг, капли 300 мг/мл, сироп 50 мг/мл. В июне 2004 г. – регистрация в России новой формы Конвулекса – таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой (ретард), делимые, 300 мг и 500 мг [75]. Многообразие разных лекарственных форм препарата Конвулекс® обеспечивает гибкость и удобство подбора дозы. И при необходимости Конвулекс® создает возможность преемственности лечения пациентов за счет назначения в разные возрастные периоды их жизни разных лекарственных форм препарата с соблюдением нужной кратности приема. Пролонгированные формы обеспечивают замедленное поступление активной субстанции в кровоток. Это способствует плавному нарастанию и поддержанию стабильной концентрации в крови: отсутствие резких пиков концентрации (приводит к снижению риска зависимых от дозы побочных эффектов) и падений концентрации (поддержание стабильной и высокой эффективности контроля приступов). Стойкий лечебный эффект (купирование и контроль приступов) при приеме ретардной формы Конвулекса достигается на более низких дозах, чем при применении обычных форм вальпроатов. В декабре 2006 г. в России зарегистрирована новая форма Конвулекса – готовый раствор для внутривенного введения (100 мг/мл) в ампулах по 5 мл, применяющийся для лечения пациентов с серийными приступами и статусным течением эпилепсии [75].

Таким образом, важным преимуществом Конвулекса является наличие различных твердых и жидких лекарственных форм, удобных для применения в конкретных клинических ситуациях, что повышает комплаентность терапии для пациента и улучшает контроль лечения со стороны врача. Одним из многочисленных достоинств вальпроатов является возможность их назначения в тех случаях, когда характер приступа неясен, и выбор другого противоэпилептического препарата может вызвать учащение или утяжеление приступов. Это очень важное преимущество вальпроатов перед такими антиконвульсантами, как карбамазепин, фенитоин, ламотриджин. Поэтому Конвулекс® можно назначать пациенту с любыми типами приступов и любой формой эпилепсии [1, 76, 77]. По данным разных авторов, Конвулекс® характеризуется хорошей переносимостью, ассоциируется с низкой частотой медикаментозных осложнений, а большинство побочных эффектов на фоне приема Конвулекса носит дозозависимый характер и не требует отмены препарата [78, 79].

При назначении ламотриджина здоровым добровольцам было показано, что этот препарат не оказывает влияние на внимание, реакцию, речь, память и эмоциональный фон пациента [80]. При сравнительном плацебо-контролируемом исследовании [81] ламотриджин показал хорошие результаты в отношении концентрации внимания и умственной активности у пациентов с эпилепсией. Удовлетворительная переносимость ламотриджина отмечалась и у пожилых, когда усугубление когнитивных нарушений наиболее критично [82].

Сведения о когнитивных эффектах топирамата противоречивы. В частности, его применение у здоровых добровольцев вызывали дефицит внимания и снижение скорости реакции [80]. При исследовании эффектов топирамата при эпилепсии регистрировались замедление мышления, сонливость, утомляемость и снижение концентрации внимания [83]. По мнению исследователей, топирамат [84] может оказывать влияние на интеллект. С другой стороны, существуют другие данные об эффективности и переносимости топирамата, в частности, в большом популяционном исследовании А.А. Холин с соавт. [85] выявили, что встречаемость таких побочных эффектов топирамата, как регресс речевой продукции, ухудшения памяти, утрата моторных навыков, составляет не более одного процента для каждого побочного эффекта соответственно.

Препарат нового поколения зонисамид, по некоторым данным, может вызывать КН в 12% случаев [86] и может влиять на появление психических изменений. В частности, при исследовании КН у детей в некоторых случаях требовалась отмена препарата ввиду снижения балла по шкале Векслера. По данным Park S.P. с соавт. [87], нарушения памяти при применении зонисамида достигали 35%, а дефицит внимания – 27%. Одна из последних разработок фармацевтического рынка в отношении лечения эпилепсии – лакозамид [88], который, по мнению исследователей, обладает хорошей антисудорожной активностью и отсутствием негативного эффекта на когнитивные функции. Не имеется пока достаточных научных данных по препарату перампанел, из оценки побочных эффектов B.J. Steinhoff с соавт. [89] в единичных случаях отмечают замедление мышления.

Таким образом, на сегодняшний день мнения ученых о природе и патогенезе когнитивной дисфункции при эпилепсии не имеют единодушного консенсуса. Благодаря гетерогенности этиологии развития заболевания, влиянию внешней среды и активному вмешательству в процесс лечебных мероприятий, каждому фактору в зависимости от контекста может приписываться своя степень важности. Исходя из вышеизложенного, приходится констатировать, что проблема КН в современной эпилептологии отнюдь не является решенной.

Поступила/Received 17.04.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. M.: Medicine, 2010. 720 p.] (In Russ).
2. Калинин В.В. Психические расстройства при эпилепсии и их коррекция препаратом ламотриджин. *Журн. неврол. психиат. Эпилепсия.* 2008;108(вып. 2):85-90. [Kalinin V.V. Mental disorders in epilepsy and lamotrigine therapy. *Jurnal Nevrol. Psykhiat. Epilepsia.* 2008;108(issue 2):85-90.] (In Russ).
3. Шомахова М.М., Лебедева А.В., Ершов А.В. и др. Предикторы нарушений когнитивных функций при эпилепсии. *Журн. неврол. психиат. Эпилепсия.* 2011;111(5, вып. 2):65-71. [Shomakhova M.M., Lebedeva A.V., Ershov A.V. et al. Predictors of cognitive impairment in epilepsy. *Jurnal Nevrol. Psykhiat. Epilepsia.* 2011;111(5, issue 2):65-71] (In Russ).
4. Perrine K., Kiolbasa T. Cognitive deficit in epilepsy and contribution in psychopathology. *Neurology.* 1999;53(suppl. 2):39-48.
5. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной Противоэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017;9(1):6-25. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025. [Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V., Burd S.G., Avakyan G.G. International Antiepileptic League Classification of Epilepsy: revision and update 2017. *Epilepsia i Paroksizmalnye Sostoyania.* 2017;9(1):6-25. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.] (In Russ).
6. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G.W., Moshé S. L., Nordli D.R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y.-H., Zuberi S.M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512–21. doi: 10.1111/epi.13709.
7. Костылев А.А., Пизова Н.В., Пизов Н.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;5(4):66-70. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2458. [Kostylev A.A., Pizova N.V., Pizov N.A. Cognitive impairment in epilepsy. *Nevrologia, Neiropsikhiatria, Psikhosomatika.* 2013;5(4):66-70. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2458.] (In Russ).
8. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Нейропсихологическая диагностика при эпилепсии. СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010:185–215. [Wasserman L.I., Dorofeeva S.A., Meerson Y.A. Neuropsychological diagnosis of epilepsy. SPb.: Bekhterev NIPNI, 2010:185–215] (In Russ).
9. Foyaca-Sibat H., SanMartin R., Churruca F. et al. Novel Aspects on Epilepsy. InTech. 2011. URL: http://www.intechopen.com/books/novel-treatment-of-epilepsy (14.08.2013).
10. Esquirol E. Des Maladies Mentales. Paris. 1938. p. 676.
11. Sommer W. Erkrankung des Ammon's horn als aetiologis ches moment der epilepsien. *Arch Psychiatr Nurs.* 1880;10:631-675.
12. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. М., 1999. С. 416. [Kazakovtsev B.A. Mental disorders in epilepsy. M., 1999. p. 416.] (In Russ).
13. Незнанов Н.Г., Акименко М.А., Михайлов В.А. В.М. Бехтерев – основоположник системного подхода в изучении эпилепсии. *Эпилепсия.* 2010;1:6-9. [Neznanov N.G., Akimenko M.A., Mikhailov V.A. V.M. Bekhterev: the founder of a systematic approach to the study of epilepsy. *Epilepsia.* 2010;1:6-9.] (In Russ).
14. Выготский Л.С. Основы дефектологии. СПб.: Лань, 2003. С. 654. [Vygotsky L.S. Basics of defectology. SPb.: Lan, 2003. p. 654.] (In Russ).
15. Киссин М.Я. Клиническая эпилептология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Kissin M.Y. Clinical epileptology. M.: GEOTAR-Media; 2009] (In Russ).
16. Петрухин АС, Мухин КЮ, Алиханов АА. Эпилепсия: медико-социальные аспекты. М., 2003:43–64. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Y., Alikhanov A.A. Epilepsy: medical and social aspects. M., 2003:43–64.] (In Russ).
17. Braun K.P. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(2):140–7. doi: 10.1097/WCO.0000000000000424.
18. Калинин В.В., Железнова Е.В., Земляная А.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии. *Журн. неврол. психиат. Эпилепсия.* 2006;106(прилож. 1):64-70. [Kalinin V.V., Zheleznova E.V., Zemlyanaya A.A. Cognitive impairment in epilepsy. *Jurnal Nevrol. Psykhiat. Epilepsia.* 2006;106(app. 1):64-70.] (In Russ).
19. Bergin P., Nhomson P., Baxendale S. et al. Remote memory in epilepsy. *Epilepsia.* 2000;41:231-239.
20. Blake R.V., Wroe S.J., Breen E.K. et al. Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for impairment in memory consolidation. *Brain.* 2000;123:472-483.
21. Ijff D.M., Aldenkamp A. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:707–18. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00073-7.
22. Devisky O., D'Esposito M. Neurology of Cognitive and Behavioural Disorders. Oxford: Univ. Press, 2004. 451 p.
23. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев). *Русский журнал детской неврологии.* 2017;12(3):7-33. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Formation of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors associated with the disease and treatment (a review of the literature and description of clinical cases). *Russky Zhurnal Detskoi Nevrologii.* 2017;12(3):7-33. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33] (In Russ).
24. Holmes G.L. Effect of seizures on the developing brain and cognition. *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23(2):120–6. doi: 10.1016/j.spen.2016.05.001.
25. Korman B., Krsek P., Duchowny M. et al. Early seizure onset and dysplastic lesion extent independently disrupt cognitive networks.

*Neurology*. 2013;81(8):745–51. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a1aa2a.
26. O'Leary D.S., Lovell M.R., Sackellares J.C. et al. Effects of age of onset of partial and generalized seizures on neuropsychological performance in children. *J Nerv Ment Dis*. 1983 Oct;171(10):624–9.
27. Holmes G. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia*. 1997;38(1):12–30. doi:http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1528-1157.1997.tb01074.x.
28. Карлов В.А. Развивающийся, инволюционирующий мозг, цереброваскулярные заболевания и эпилепсия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(3):4–7. [Karlov V.A. Developing, involutionary brain, cerebrovascular diseases and epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(3):4–7.] (In Russ).
29. Dodrill C.B., Troupin A.S. Seizures and adaptive abilities. *Arch Neurol*. 1976;33(9):604–7. DOI:http://dx.doi.org/10.1001%2Farchneur.1976.00500090010003.
30. Oddo S., Solis P., Consalvo D. et al. Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in Hispanic patients. *Epilepsy Behav*. 2003 Dec;4(6):717–22. doi: http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.yebeh.2006.04.015.
31. Dikmen S., Matthews C.G. Effect of major motor seizure frequency upon cognitive-intellectual functions in adults. *Epilepsia*. 1977 Mar;18(1):21–9. doi: http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1528-1157.1977.tb05583.x.
32. Воронкова К.В. Фокальные формы эпилепсии у детей: интеллектуальное развитие и варианты нарушений высших психических функций. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. [Voronkov K.V. Focal forms of epilepsy in children: intellectual development and variants of violations of higher mental functions. Dis. ... of Cand. of Sci.(Med.). M.; 2002] (In Russ).
33. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(10):62–8. [Brody M. Epilepsy course and rational therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(10):62–8.] (In Russ).
34. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. М., 1999. 416 с. [Kazakovtsev B.A. Mental disorders in epilepsy. M., 1999. 416 p.] (In Russ).
35. Карлов В.А. Эпилепсия. М.: Медицина, 1990. 336 с. Karlov V.A. Epilepsy. M.: Medicine, 1990. 336 p.] (In Russ).
36. Vingerhoets G. Cognitive effects of seizures. *Seizure*. 2006;15:221-226.
37. Johnston A., Smith P.E.M. Epilepsy in the elderly. *Exp. Rev. Neurother*. 2010;10:1899-1910.
38. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82. doi: 10.1111/epi.12550.
39. Cavanna A.E., Ali F., Rickards H.E., McCorry D. Behavioral and cognitive effects of antiepileptic drugs. *Discov Med*. 2010 Feb;9(45):138–44.
40. Tonnby B., Nilsson H.L., Aldenkamp A.P. et al. Withdrawal of antiepileptic medication in children. Correlation of cognitive function and plasma concentration-the multicenter «Holmfrid» study. *Epilepsy Res*. 1994 Oct;19(2):141–52. doi: http://dx.doi.org/10.1016%2F0920-1211%2894%2990024-8.
41. Kockelmann E., Elger C.E., Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav*. 2004;5(5):716-21.
42. Park S.P., Kwon S.H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol*. 2008;4(3):99-106.
43. Rösche J., Kundt G., Weber R., Fröscher W., Uhlmann C. The impact of antiepileptic polytherapy on mood and cognitive function. *Acta Neurol Belg*. 2011;111(1):29-32.
44. Vázquez M., Fagiolino P., Mariño E.L. Concentration-dependent mechanisms of adverse drug reactions in epilepsy. *Curr Pharm Des*. 2013;19(38):6802-8.
45. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): adverse cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord*. 2016 May 16. doi: 10.1684/epd.2016.0817.
46. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 236 с. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of anti-epileptic therapy. M.: Granat, 2016. 236 p.] (In Russ).
47. Meador K. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs. In: Neuropsychology in the care of people with epilepsy. Eds.: Ch. Helmstaedter et al. UK: J.L. Eurotext, 2011:179–87.
48. Thompson P.J., Huppert F.A., Trimble M.R. Phenytoin and cognitive functions: effects on normal volunteers and implications for epilepsy. *British Journ Clin Psychol*. 1981;20(Pt 3):155–62. PMID: 7284649.
49. Thompson P.J., Huppert F., Trimble M.R. Anticonvulsant drugs, cognitive function and memory. *Acta Neurol Scand*. 1980;80:75–81. PMID: 6937084.
50. Gillham R.A., Williams N., Wiedmann K., Butler E., Larkin J.G., Brodie M.J. Concentration-effect relationships with carbamazepine and its epoxide on psychomotor and cognitive function in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(7):929-33.
51. Macphee G.J.A., Goldie C., Roulston D., Potter L., Agnew E., Laidlaw J., Brodie M.J. Effect of carbamazepine on psychomotor performance in naïve subjects *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;30:37–42.
52. Larkin J.G., McKee P.J., Brodie M.J. Rapid tolerance to acute psychomotor impairment with carbamazepine in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;33:111–14.
53. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В., Филатова Н.В., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н., Повереннова И.Е., Якунина А.В., Калинин В.А., Зырянов С.К., Тищенкова И.Ф. Эффективность и безопасность вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;S1:11-20. [Vlasov P.N., Orekhova N.V., Antonyuk M.V., Filatova N.V., Schneider N.A., Dmitrenko D.V., Zobova S.N., Poverennova I.E., Yakunina A.V., Kalinin V.A., Zyryanov S.K., Tishchenkova I.F. Efficacy and safety of valproic acid with controlled release of the active substance in adults in real clinical practice from the perspective of a pharmacokinetic and pharmacogenetic approach. *Neirologia, Neiropsikhiatria, Psikhosomatika*. 2017;S1:11-20.] (In Russ).
54. Власов П.Н. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):129-138. [Vlasov P.N. The use of valproate and carbamazepine in the management of epilepsy (in aid of the practitioner). *Neirologia, Neiropsikhiatria, Psikhosomatika*. 2018;10(4):129-138] (In Russ).
55. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disorders*. 2007;9(4):353–412.
56. Marson A.G. et al. The SANAD study of eff ectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifi able epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1016-1026.
57. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012. Last updated: April 2018. NICE clinical guideline 99.
58. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при симптоматических и криптогенных затылочных эпилепсиях у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;(5):39-44. [Boldyreva S.R., Ermakov A.Yu. Comparative efficacy of carbamazepine, valproic acid and topiramate preparations in symptomatic and cryptogenic occipital epilepsy in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;(5):39-44] (In Russ).
59. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074. Epub 2013 Jan 25.
60. Kwan P., Brodie M. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*. 2001;357:216–22.
61. Arif H., Buchsbaum R., Weintraub D., et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: Predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2009 Jan;14(1):202-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.10.017. Epub 2008 Dec 17.
62. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf*. 2007;30(2):123–42. PMID: 17253878.
63. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002;16(10):695–724. PMID: 12269862.
64. Calandre E.P., Dominguez-Granados R., Gomez-Rubio M. et al. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neur Scand*. 1990;81(6):504–6. PMID: 2220307.
65. Vining E.P. Use of barbiturates and benzodiazepines in treatment of epilepsy. *Neurol Clin*. 1986;4(3):617–32. PMID: 3528811.
66. Cook M., Shorvon S. The pharmacokinetics and clinical therapeutics of antiepileptic drugs. In: Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures. Oxford: Oxford university press, 2013:279–289.
67. Craig I., Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. Epilepsia 1994;35(2):381–90. PMID: 8156961.
68. Gallassi R., Morreale A., Di Sarro R. et al. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia*. 1992;33(suppl 6):41–4. PMID: 1486836.
69. Prevey M.L., Delaney R.C., Cramer J.A. et al. Effect of valproate on cognitive function. Comparison with carbamazepine. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol*. 1996;53(10):1008–16. PMID: 8859063.
70. Thompson P.J., Trimble M.R. Sodium valproate en cognitive functioning in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;12(6):819–24. PMID: 6803819.
71. Vinten J., Vinten J., Adab N., Kini U. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology*. 2005;64(6):949-54.

72. Bromley R., Weston J., Adab N., Greenhalgh J., Sanniti A., McKay A.J., Tudur Smith C., Marson A Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child.. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10.
73. Gillham R.A., Read C.L., McKee P.J.W. Cognitive function in adult epileptic patients on long-term sodium valproate. *J Epilepsy*. 1991;4:205–10.
74. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Артемова И.Ю., Бадалян О.Л. Опыт применения пролонгированного вальпроата в виде гранул у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012;2:56-66. [Burd S.G., Lebedeva A.V., Artemova I.Yu., Badalyan O.L. Experience in using prolonged valproate in the form of granules in adult patients with focal forms of epilepsy. *Epilepsia i Paroxysmalnye Sostoyania*. 2012;2:56-66.] (In Russ).
75. Карпова В.И., Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. *Русский журнал детской неврологии*. 2011;6(3):36-46. [Karpova V.I., Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.C. Russky Zhurnal Detskoi Nevrologii. 2011;6(3):36-46.] (In Russ).
76. Власов П.Н. Фокальные эпилепсии: выбор противоэпилептических препаратов у взрослых в поликлинических условиях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;1S:4-10. [Vlasov P.N. Focal epilepsy: choice of antiepileptic drugs in adults in outpatient settings. *Neirologia, Neiropsikhiatria, Psikhosomatika*. 2016;1S:4-10.] (In Russ).
77. Hirsch E., Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential? *CNS Drugs*. 2003;17(9):633–40.
78. Карлов В.А., Андреева О.В. Современные представления об эпилептическом статусе и возможности терапии с использованием инъекционной формы вальпроата (конвулекса). *Журн неврол психиатр*. 2010;110(11):7–12. [Karlov V.A., Andreeva O.V. Modern concepts of epilepticus status and the possibility of therapy with an injection form of valproate (convullex). *Zhurn Nevrol Psikhiatr*. 2010;110(11):7–12.] (In Russ).
79. Холин А.А., Воронкова К.В., Пылаева О.А., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность внутривенного применения вальпроатов. *Журн неврол психиатр. Эпилепсия*. 2010;110(Вып. 2):1–5. [Kholin A.A., Voronkova K.V., Pylaeva O.A., Petrukhin A.S. Efficacy and safety of intravenous valproate. *Zhurn Nevrol Psikhiatr. Epilepsia*. 2010;110(Issue 2):1–5] (In Russ).
80. Martin R., Kuzniecky R., Ho S., Hetherington H., Pan J., Sinclair K., Gilliam F., Faught E. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*. 1999;52:321–27.
81. Smith D., Baker G., Davies G., Dewey M., Chadwick D.W. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:312–22.
82. Brodie M.J., Overstall P.W., Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 1999;37:81–87.
83. Dichter M.A. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 1996;334:1583–90.
84. Thompson P.J., Baxendale S.A., Duncan J.S., Sander J.W. Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(5):636-41.
85. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Ильина Е.С., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М., Халилов В.С., Косякова Е.С. Возраст-зависимая эффективность и безопасность применения топирамата у пациентов с различными формами эпилепсии [Электронный ресурс]. *Эпилепсия*. 2013;3(11). URL: http://medi.ru/epilepsy/1311_art3.htm. [Kholin A.A., Zavadenko N.N., Ilyina E.S., Fedonyuk I.D., Kolpakchi L.M., Khalilov V.S., Kosyakova E.S. Age-dependent efficacy and safety of topiramate in patients with various forms of epilepsy [Electronic resource]. Epilepsy. 2013;3(11). URL:http://medi.ru/epilepsy/1311_art3.htm.] (In Russ).
86. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение нового антиэпилептического препарата зонегран (зонисамид) в лечении эпилепсии (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии*. 2012;VII(выпуск 2):13-34. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Use of the new antiepileptic drug Zonegran (zonisamide) in the management of epilepsy (a literature review). *Russky Zhurnal Detskoy Nevrologii*. 2012;VII(release 2):13-34.] (In Russ).
87. Park S.P., Kim S.Y., Hwang Y.H., Lee H.W., Suh C.K., Kwon S.H.Long-term efficacy and safety of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *J Clin Neurol*. 2007;3(4):175-80.
88. Nunes V.D., Sawyer L., Neilson J., Sarri G., Cross J.H. Profile of lacosamide and its role in the long-term treatment of epilepsy: a perspective from the updated NICE guideline. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:46776.
89. Steinhoff B.J., Bacher M., Bast T. First clinical experiences with perampanel – the Kork experience in 74 patients. *Epilepsia*. 2014;55(Suppl 1):16-8.



медицинский совет
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

www.med-sovet.pro

• АРХИВ ЖУРНАЛА С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
• НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
• ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ

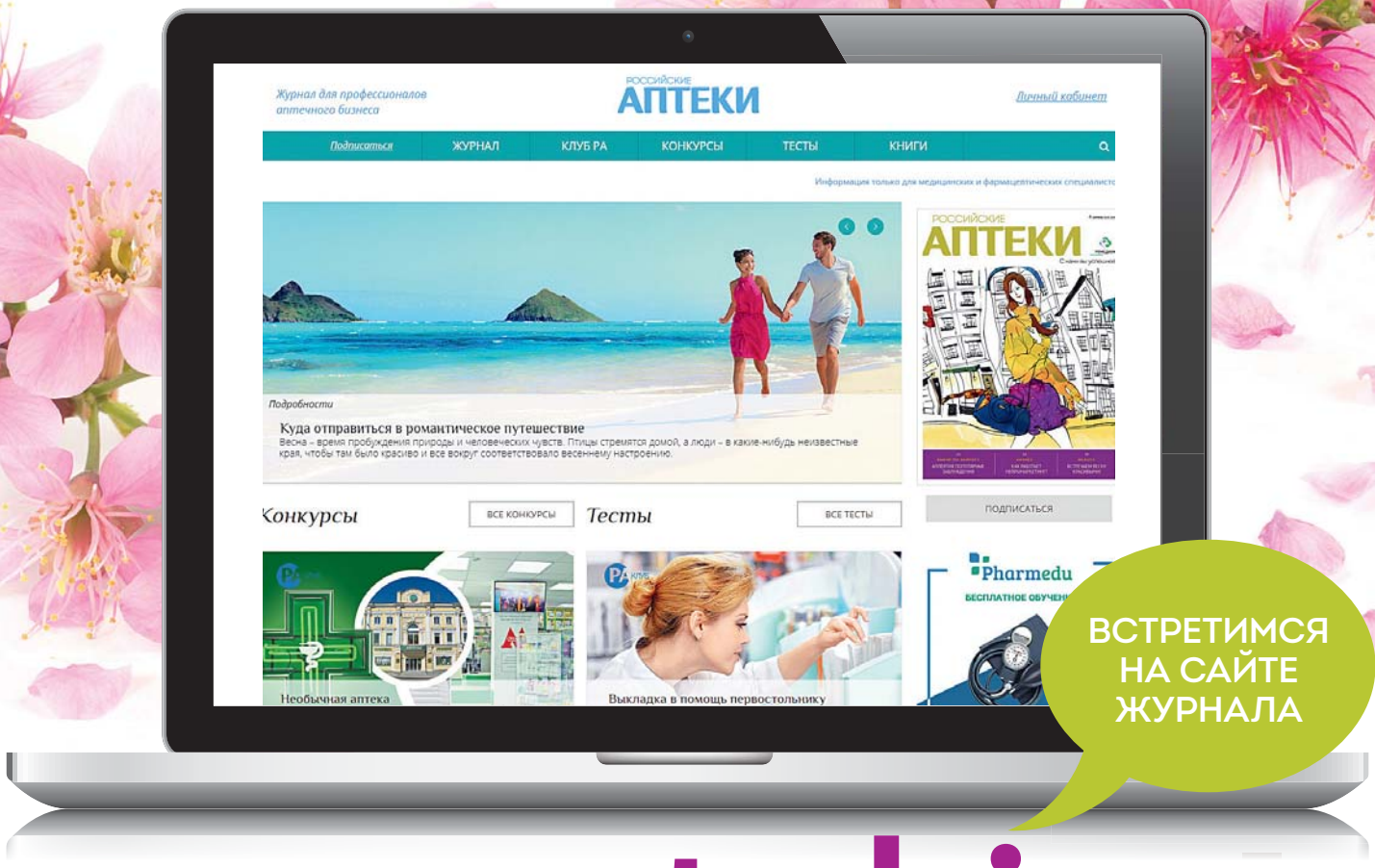
Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

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

Реклама

# «Российские аптеки» online

Самая актуальная информация
для профессионалов аптечного бизнеса




ВСТРЕТИМСЯ НА САЙТЕ ЖУРНАЛА

# rosapteki.ru

- Читайте самые интересные и актуальные статьи в разделах сайта:
  • Аптечный гид • По закону • Анатомия успеха • За стеклом • Подробности
- **Вступайте в Клуб РА:** участвуйте в конкурсах, проходите тесты, копите баллы клуба и ежемесячно выигрывайте отличные призы
- Анонсы свежих выпусков и архив номеров журнала «Российские аптеки»

Журнал представлен во всех ведущих социальных сетях.
Найти нас очень просто: наберите на своей страничке
в поисковой строке **rosapteki.ru**

Присоединяйтесь.
С нами интересно!

Реклама

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-40-44

# Неврологические осложнения сахарного диабета

**О.В. КОТОВА[1], Е.С. АКАРАЧКОВА[1], А.А. БЕЛЯЕВ[2]**

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

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

*Информация об авторах:*

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

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

**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»

**РЕЗЮМЕ**

**Сахарный диабет (СД) серьезно и негативно влияет на физическое, психическое и социальное благополучие пациентов. Среди осложнений СД большую значимость для здоровья пациента имеют неврологические, связанные с поражением как центральной, так и периферической нервной системы. К ним относятся снижение когнитивных функций и невропатии. Связанное с СД снижение когнитивных функций наблюдается как у пациентов с СД 1, так и 2 типа. Существует связь между наличием диабетической ретинопатии на исходном уровне и изменениями когнитивных функций с течением времени у пациентов с СД2. Исходная диабетическая ретинопатия и тяжесть ретинопатии связаны со снижением всех когнитивных функций и снижением скорости обработки информации. Патогенез диабетической полиневропатии (ДПН) определяется метаболическими нарушениями в нервных и эпителиальных клетках, которые возникают из-за гипергликемии и приводят к нарушению функции микроциркуляторных сосудов и волокон периферических нервов. Патогенетическое лечение ДПН основано на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования. В частности, используются препараты, обладающие антиоксидантным эффектом, среди которых хорошо доказана эффективность при ДПН альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (АЛК), и одним из таких препаратов является Берлитион (фирма «БерлинХеми», Германия). Среди других эффективных препаратов, применяющихся в терапии неврологических осложнений СД, используют дипиридамол (Курантил), так как препарат воздействует на микроангиопатию, связанную с СД.**

*Ключевые слова:* *сахарный диабет, когнитивные функции, невропатии, альфа-липоевая кислота, дипиридамол*

*Для цитирования:* Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Неврологические осложнения сахарного диабета. *Медицинский совет.* 2019; 9: 40-44. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-40-44.

*Конфликт интересов:* авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Neurological complications of diabetes mellitus

**Olga V. KOTOVA[1], Elena S. AKARACHKOVA[1], Anton A. BELYAEV[2]**

[1] International Society «Stress under Control»: 115573, Russia, Moscow, Musi Dzhalilya Street, 40

[2] 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

*Author credentials:*

**Kotova Olga Vladimirovna –** Cand. of Sci. (Med.), neurologist, vice-president of the international society «Stress under control»; tel: +7 (985) 743-45-76; e-mail: ol_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

**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»

**ABSTRACT**

**Diabetes mellitus (DM) seriously and negatively affects the physical, mental and social well-being of patients. Among the complications of DM, neurological complications associated with both central and peripheral nervous system lesions are of great importance to the patient's health. These include reduced cognitive function and neuropathy. A decrease in cognitive function associated with DM is observed in both patients with DM 1 and 2 types. There is a connection between the presence of diabetic retinopathy at baseline and changes in cognitive function over time in patients with DM2. Initial diabetic retinopathy and the severity of retinopathy are associated with a decrease in all cognitive functions and a decrease in the rate of information processing. The pathogenesis of diabetic polyneuropathy (DPN) is determined by metabolic disturbances in nerve and epithelial cells, which occur due to hyperglycemia and lead to impaired function of microcirculatory vessels and peripheral nerve fibers. Pathogenetic treatment of DPN is based on modern ideas about the mechanisms of its occurrence and progression. In particular, preparations with antioxidant effect are used, among which the efficacy of alpha-lipoic (thioctic) acid (ALA) in DPN is well proven, and one of such**

**preparations is Berlithion («Berlin-Chemie», Germany). Among other effective drugs used in the treatment of neurological complications of DM, dipyridamole (Curantyl) is used, as the drug affects microangiopathy associated with DM.**

***Keywords:*** *diabetes mellitus, cognitive functions, neuropathy, alpha-lipoic acid, dipyridamol*

***For citing:*** Kotova O.V., Akarachkova E.S., Belyaev A.A. Neurological complications of diabetes mellitus. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 9: 40-44. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-40-44.

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

Сахарный диабет (СД) серьезно и негативно влияет на физическое, психическое и социальное благополучие пациентов. Актуальность данной темы обуславливается постоянным ростом числа больных СД, что отчасти связано с постоянно растущим числом людей, доживающих до преклонного возраста.

Среди осложнений СД большую значимость для здоровья пациента имеют неврологические, связанные с поражением как центральной, так и периферической нервной системы. К ним относятся снижение когнитивных функций и невропатии.

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

СД связан с ухудшением когнитивных функций и структурными изменениями головного мозга. Связанное с СД снижение когнитивных функций может иметь серьезные последствия как для пациента, так и для здравоохранения в целом [1]. Показано, что у людей с СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) наблюдается легкое или умеренное снижение когнитивных функций, подтвержденное с помощью нейропсихологического тестирования, по сравнению с контрольной группой без СД. СД2 ассоциируется с повышенным на 50% риском развития деменции [2].

Интересно, что влияние СД на функции головного мозга привлекает внимание ученых на протяжении последних 100 лет [3]. В начале XX в. исследователи признавали, что люди с СД часто жалуются на плохую память и внимание. Так, в одном из исследований было показано, что люди с СД плохо справляются с когнитивными задачами, исследующими память и внимание. Термин «диабетическая энцефалопатия» был введен в 1950 году для описания связанных с центральной нервной системой осложнений СД [3]. Mijnhout et al. [4] предложили термин «связанное с диабетом снижение познавательных способностей», который описывает легкое или умеренное снижение когнитивных функций, связанных с СД.

В исследовании «Контроль диабета и осложнений» (Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) и его продолжении «Эпидемиология осложнений при диабете» (Epidemiology of Diabetes Interventions Complications (EDIC) пациенты с СД1 прошли комплексное исследование когнитивных функций в начале исследования (средний возраст пациентов был 27 лет) и 18 лет спустя. Результаты показали, что у пациентов с худшим контролем сахара крови (значения гликированного гемоглобина у этих больных > 8,8%) наблюдалось умеренное снижение скорости психомоторных реакций по сравнению с пациентами с лучшим контролем (гликированный гемоглобин <7,4%) [5]. Частота эпизодов тяжелой гипогликемии не была связана со снижением любых когнитивных функций в этой популяции пациентов. Аналогичные результаты были получены в Стокгольмском исследовании по лечению СД, где через 10 лет когнитивные функции были одинаковыми в группах с плохим и хорошим контролем сахара крови и не были связаны с количеством тяжелых эпизодов гипогликемии [6]. СД1 обычно диагностируется в детском и подростковом возрасте, периоде, который характеризуется быстрыми изменениями и развитием центральной нервной системы, и существует опасение, что головной мозг молодых пациентов может быть более восприимчивым к экстремальным уровням гликемии [7]. В другом проспективном исследовании авторы обнаружили, что при 7-летнем наблюдении взрослых пациентов с СД1 (возраст 34 года при включении в исследование) наблюдалось значительное снижение показателей психомоторных реакций по сравнению с недиабетическим контролем. При этом не было замечено различий в сфере обучения, памяти или решения задач, а наличие пролиферативной ретинопатии, вегетативной невропатии и большая продолжительность СД были связаны с когнитивным снижением [8]. По сравнению с контрольными группами людей без СД, пациенты с СД1 имеют дефицит производительности в нескольких когнитивных областях, включая скорость обработки информации, память, внимание, зрительную и пространственную способность обрабатывать информацию. Такие факторы, как плохой гликемический контроль и наличие микрососудистых осложнений, таких как невропатия и ретинопатия, также были связаны с когнитивной дисфункцией у пациентов с СД1 [9–11].

В нескольких долговременных исследованиях оценивали влияние СД2 на когнитивные функции. Эти исследования проводились среди пациентов среднего и старшего возраста с целью изучения тяжести и скорости изменения когнитивных функций у лиц без деменции с СД2 по сравнению с людьми без СД. Все эти исследования включали относительно короткий период наблюдения – менее 6 лет. Пациентам проводили нейропсихологическое обследование, разное по объему в разных исследованиях, но с изучением всех основных когнитивных функций. Данные этих проспективных исследований показали, что больные с СД2 имеют снижение когнитивных функций, по сравнению со здоровыми контрольной группы по таким показателям, как скорость обработки информации, память и внимание [12–16].

В исследовании Utrecht Diabetic Encephalopathy Study cohort по изучению диабетической энцефалопатии было обнаружено, что исследуемые с СД2 показали плохие результаты по скорости обработки информации, вниманию как на исходном уровне, так и на 4-м году наблюдения по сравнению со здоровыми контрольной группы, однако не было обнаружено ускоренного снижения когнитивных функций у пациентов с СД2 [16]. Напротив, другие исследования обнаружили доказательства ускоренного снижения когнитивных функций в течение 3–6 лет у пациентов с СД2 [14, 15]. Однако только одно из этих исследований показало снижение когнитивных функций у пациентов с СД2 на исходном уровне по сравнению с контрольной группой [14].

Снижение когнитивных функций у пациентов с СД2 было связано с большей длительностью диабета и плохим гликемическим контролем [13, 14]. И существует связь между наличием диабетической ретинопатии на исходном уровне и изменениями когнитивных функций с течением времени у пациентов с СД2 [17]. Исходная диабетическая ретинопатия и тяжесть ретинопатии связаны со снижением всех когнитивных функций и снижением скорости обработки информации. Подобная связь не наблюдается для функций памяти. Сосуды сетчатки и мелкие сосуды головного мозга имеют общее происхождение в эмбриогенезе и анатомию, что повышает вероятность того, что изменения в микроциркуляторном русле могут быть причиной как ретинопатии, так и когнитивных изменений [18]. Деменция, вызванная болезнью Альцгеймера или сосудистым заболеванием головного мозга, также связана с СД2. В большом проспективном популяционном когортном исследовании, в котором участвовало более 6000 пожилых людей, наличие СД2 почти удвоило риск развития деменции [19].

В перекрестных исследованиях показано, что пациенты с СД2 имеют сниженные когнитивные функции, включая внимание, функцию обработки информации, память, психомоторную эффективность, беглость речи и способность к обучению. Это снижение было связано с плохим гликемическим контролем, большей длительностью СД, наличием микрососудистых осложнений, таких как диабетическая ретинопатия и периферическая невропатия [20–23]. Также было показано, что наличие сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, дислипидемия и депрессия, связано с ухудшением когнитивных функций у пациентов с СД2 [24, 25].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе снижения когнитивных функций у пациентов с СД, не совсем понятны, среди возможных факторов выделяют плохой контроль гликемии, сосудистые заболевания, окислительный стресс, генетическую предрасположенность, инсулинорезистентность и предрасположенность к образованию амилоида [26].

У пациентов с давним, менее строго контролируемым СД2 объем гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга ассоциируется со снижением когнитивных функций, в частности скорости обработки информации. Авторы делают вывод, что болезнь мелких сосудов головного мозга является основным патогенетическим механизмом в развитии когнитивной дисфункции в данной когорте пациентов [27].

Хроническая гипергликемия и микрососудистые осложнения являются важными факторами риска, общими для диабета 1 и 2 типа. СД2 обычно диагностируется в более старшем возрасте и обычно ассоциируется с ожирением, инсулинорезистентностью, гипертонией и дислипидемией, которые могут оказывать негативное влияние на головной мозг.

У пожилых людей с СД2 когнитивная дисфункция связана с плохим самоконтролем диабета, требующим большей помощи в личном уходе, и повышенным риском госпитализации [28].

Имеются данные, что риск госпитализации для пациентов с СД в 6 раз выше, чем у пациентов без СД. Высокая доля этих госпитализаций обусловлена осложнениями СД как у пациентов с СД 1-го, так и 2-го типа [29]. Такого рода госпитализации являются дорогостоящими и составляют от одной трети до половины общих прямых медицинских расходов на СД в развитых странах [30, 31].

## ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Одной из причин, по которой госпитализируются пациенты с СД, является такое осложнение СД, как диабетическая стопа. Развитие диабетической стопы затрагивает приблизительно 15–25,0% пациентов в определенный момент их жизни. Диабетическая стопа развивается вторично по отношению к диабетической периферической полиневропатии (ДПН) [32].

При ДПН развивается прогрессирующая гибель волокон периферических нервов (соматических и автономных), что проявляется болевым синдромом, нарушениями чувствительности различных модальностей, снижением силы дистальных мышц ног, нарушениями равновесия с падениями, формированием язв стопы, снижением трудоспособности, нарушением сна, ухудшением качества жизни и увеличением смертности у больных СД [33–35]. Известно, что основной причиной формирования поздних осложнений СД является достаточно длительная гипергликемия, хотя известна возможность выявления ДПН у больных с преддиабетом [36, 37]. Патогенез ДПН определяется метаболическими нарушениями в нервных и эпителиальных клетках, которые возникают из-за гипергликемии и приводят к нарушению функции микроциркуляторных сосудов и волокон периферических нервов. В формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах ведущую роль играет оксидантный стресс, вызывающий блокаду утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы, запускающих полиоловый путь утилизации глюкозы, активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs). Оксидантный стресс, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне недо-

статочной активности собственной антиоксидантной системы организма, выступает запускающим фактором для нарушения обмена глюкозы.

## ЛЕЧЕНИЕ

Патогенетическое лечение ДПН основано на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования. В частности, используются препараты, обладающие антиоксидантным эффектом, среди которых хорошо доказана эффективность при ДПН альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (АЛК) [38]. В зарубежной и отечественной литературе опубликовано большое число обзоров, посвященных применению АЛК при ДПН [39–41]. АЛК может использоваться в виде внутривенных капельных инфузий и в таблетированной форме. Альфа-липоевая кислота – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование α-кетокислот, таких как пируват и альфа-кетоглютарат [39]. В России применяются различные препараты АЛК, один из которых – Берлитион (фирма «БерлинХеми», Германия). Для удобства использования препарат выпускается в дозе 300 и 600 мг. АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования, и представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(–)-изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо – в липофильных растворителях. Вводимая в организм АЛК восстанавливается в основном из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, в частности, за счет действия в качестве «ловушки» основного свободного радикала – супероксида. Дигидролипоевая кислота не используется в качестве лекарственного препарата, так как при хранении легко окисляется. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перикисного окисления липидов, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF-κB, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [42, 43]. Многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность внутривенного капельного введения и перорального приема альфа-липоевой кислоты у больных с ДПН [44].

Среди других эффективных препаратов, применяющихся в терапии неврологических осложнений СД, применяют дипиридамол (Курантил).

Дипиридамол имеет комплексный механизм действия:

1. Антиагрегационный – нормализует соотношения простациклин-тромбоксан А2, ингибируя ФДЭ тромбоцитов и снижая в них уровень кальция, уменьшает агрегацию тромбоцитов и тормозит тромбообразование.
2. Антиадгезивный – улучшает микроциркуляцию за счет уменьшения адгезии тромбоцитов и улучшения их деформируемости.
3. Ангиопротективный – стимулирует аденозиновые рецепторы и, усиливая синтез эндотелиального фактора роста и ангиогенеза, увеличивает плотность капилляров и интенсивность коллатерального кровотока.
4. Вазодилатирующий – активирует синтез простациклина сосудистой стенки и эндотелиального оксида азота.
5. Иммуномодулирующий как производное пиримидина является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона и повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям.

Исходя из механизмов действия, дипиридамол (Курантил®) рекомендуется для лечения и профилактики как острых, так и хронических форм цереброваскулярной патологии, в том числе микроангиопатии, связанной с СД.

Препарат Курантил® выпускается в виде таблеток по 25 и 75 мг, покрытых оболочкой, – Курантил №25 и Курантил №75. Рекомендуемая доза препарата при дисциркуляторной энцефалопатии 75–225 мг в сутки, продолжительность лечения подбирается врачом индивидуально [45].

Существенной доли госпитализаций по поводу острых или хронических состояний в связи с СД можно вполне избежать с помощью адекватной и эффективной амбулаторной помощи. Ранняя диагностика, эффективное лечение и соответствующее обучение могут улучшить управление СД, предотвратить развитие и усугубление осложнений, связанных с СД, и уменьшить количество госпитализаций.

Поступила/Received 25.04.2019

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Aypak C., Koç A., Yıkılkan H., Görpelioğlu S. Diabetic foot care: self reported practise among patients attending family medicine outpatient clinics. *Cumhuriyet Medical Journal.* 2012;34(4):423-428.
2. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., Brayne C., Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006 Jan;5(1):64-74.
3. Moheet A., Mangia S., Seaquist E.R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Sep;1353:60-71. doi: 10.1111/nyas.12807. Epub 2015 Jul 1.
4. Mijnhout G.S., Scheltens P., Diamant M., Biessels G.J., Wessels A.M., Simsek S., Snoek F.J., Heine R.J. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition. *Diabetologia.* 2006 Jun;49(6):1447-8. Epub 2006 Apr 6.
5. Diabetes Control and Complications Trial Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson A.M., Musen G., Ryan C.M., Silvers N., Cleary P., Waberski B., Burwood A., Weinger K., Bayless M., Dahms W., Harth J. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1842-52.
6. Reichard, P., Pihl, M., Rosenqvist, U. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up. *Diabetologia.* 1996;39:1483-1488.
7. Arbelaez A.M., Semenkovich K., Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediat. Diab.* 2013;14:541–553.
8. Ryan C.M., Geckle M.O. & Orchard T.J. Cognitive efficiency declines over time in adults with type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. *Diabetologia.* 2003;46:940–948.

9. Perantie D.C., Lim A., Wu J., et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediat. Diab.* 2008;9:87–95.
10. Northam E., Rankins D., Lin A., et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diab. Care.* 2009;32:445–50.
11. Ohmann S., Popow C., Rami B., König M., Blaas S., Fliri C., Schober E. Cognitive functions and glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Psychol Med.* 2010 Jan;40(1):95-103. doi: 10.1017/S0033291709005777. Epub 2009 Apr 29.
12. Nooyens A.C., Baan C.A., Spijkerman A.M., Verschuren W.M. Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care.* 2010 Sep;33(9):1964-9. doi: 10.2337/dc09-2038. Epub 2010 Jun 2.
13. Kanaya A.M. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Arch Intern Med.* 2004;164:1327–1333.
14. Gregg E.W., Yaffe K., Cauley J.A., et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:174–180.
15. Hassing L., Grant M., Hofer S., et al. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population-based study. *J. Intl. Neuropsychol. Soc.* 2004;10:599–607.
16. van den Berg E., Reijmer Y.D., de Bresser J., Kessels R.P., Kappelle L.J., Biessels G.J.; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010 Jan;53(1):58-65. doi: 10.1007/s00125-009-1571-9. Epub 2009 Oct 31.
17. Hugenschmidt C.E., Lovato J.F., Ambrosius W.T., et al. The cross-sectional and longitudinal associations of diabetic retinopathy with cognitive function and brain MRI findings: the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Diab. Care.* 2014;37:3244–3252.
18. Patton N., Aslam T., MacGillivray T., et al. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J. Anat.* 2005;206:319–348.
19. Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F., Pols H.A., Hofman A., Breteler M.M. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1999 Dec 10;53(9):1937-42.
20. Manschot S.M., Brands A.M.A., der Grond J., et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2006;55:1106–1113.
21. Ebady S. Investigation on the relationship between diabetes mellitus type 2 and cognitive impairment. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2009;82:305.
22. Grodstein F., Wilson R.S., Chen J., et al. Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diab. Care.* 2001;24:1060–1065.
23. Ding J., Strachan M.WJ., Reynolds R., et al. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes.* 2010;59:2883.
24. Kivipelto M., Helkala E.L., Hnninen T., et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology.* 2001;56:1683–1689.
25. DeCarli C., Miller B.L., Swan G.E., et al. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch. Neurol.* 2001;58:643–647.
26. McCrimmon R.J., Ryan C.M., Frier B.M. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet.* 2012 Jun 16;379(9833):2291-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60360-2. Epub 2012 Jun 9.
27. Mankovsky B., Zherdova N., van den Berg E., Biessels G.J., de Bresser J. Cognitive functioning and structural brain abnormalities in people with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2018 Dec;35(12):1663-1670. doi: 10.1111/dme.13800. Epub 2018 Sep 19.
28. Sinclair A.J., Girling A.J., Bayer A. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2000;50:203–212.
29. Lara-Rojas C.M., Pérez-Belmonte L.M., López-Carmona M.D., Guijarro-Merino R., Bernal-López M.R., Gómez-Huelgas R. National trends in diabetes mellitus hospitalization in Spain 1997–2010: Analysis of over 5.4 millions of admissions. *Eur. J. Intern. Med.* 2019;60:83–89.
30. Mata-Cases M., Casajuana M., Franch-Nadal J., Casellas A., Castell C., Vinagre I., Mauricio D., Bolíbar B. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: A population-based study in Catalonia, Spain. *Eur. J. Health Econ.* 2016;17:1001–1010.
31. Котова О.В. Диабетическая автономная полиневропатия. *Фарматека.* 2012;6:40-44. [Kotova O.V. Diabetic autonomous polyneuropathy. *Pharmatheca [Farmateka].* 2012;6:40-44.] (In Russ.)
32. Yıldırım Usta Y., Dikmen Y., Yorgun S., Berdo İ. Predictors of foot care behaviours in patients with diabetes in Turkey. *Peer J.* 2019 Feb 8;7:e6416. doi: 10.7717/peerj.6416. eCollection 2019.
33. Строков И.А. Диабетическая нейропатия. Эндокринология. Руководство для врачей. Под редакцией В.В. Потемкина. М.: МИА. 2013:385–401. [Strokov I.A. Diabeticheskaya neyropatiya. Endokrinologiya. Rukovodstvo dlya vrachey. Pod redaktsiey V.V. Potemkina. M.: MIA. 2013:385–401.] (In Russ.)
34. 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.] (In Russ.)
35. Рябоконь И.В., Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В. Диабетическая нейропатия: от патогенеза к терапии. *Consilium Medicum.* 2014;16(2):40-43. [Ryabokon I.V., Akarachkova E.S., Vershinina S.V., Kotova O.V. Diabetic neuropathy: from pathogenesis to therapy. *Consilium Medicum [Consilium Medicum].* 2014;16(2):40-43.] (In Russ.)
36. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennet D.L.H. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron.* 2017;93:1296–1313.
37. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Диабетическая автономная полинейропатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):169-173. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Diabetic autonomous polyneuropathy. Journal of Neurology and Psychiatry named after A.V. Akarachkova, E.S. Diabetic autonomous polyneuropathy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017;117(2):169-173.] (In Russ.)
38. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Кардиальная автономная полиневропатия: роль метаболической терапии. *Consilium Medicum.* 2016;18(4):28-30. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Cardial autonomous polyneuropathy: the role of metabolic therapy. *Consilium Medicum [Consilium Medicum].* 2016;18(4):28-30.] (In Russ.)
39. Rochette L., Ghibu S., Muresan A. et al. Alpha lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(12):1021–1027.
40. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(18):2721–2731.
41. Бреговский В.Б., Храмилин В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия: обзор современных рекомендаций. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015:1(9):60–68. [Bregovskiy V.B., Khramilin V.N., Demidova I.Yu et al. Diabetic distal polyneuropathy: review of modern recommendations. *Annals of clinical and experimental neurology [Annaly klinicheskoj i eksperimental'noj nevrologii].* 2015:1(9):60–68.] (In Russ.)
42. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии. *Бюлл. эксперимент. биол. и медиц.* 2000;10(130):437–441. [Strokov I.A., Manukhina E.B., Bakhtina L.Yu et al. State of endogenous protector systems in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with polyneuropathy: effect of antioxidant therapy. *Bull. of experiment. biol. and medic. [Bjull. jeksperiment. biol. i medic.].* 2000;10(130):437–441.] (In Russ.)
43. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med.* 1999;22:1495–1500.
44. Строков И.А., Фокина А.С., Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н. Модернизация представлений о диабетической полиневропатии в период 2010–2018 гг. *Трудный пациент.* 2018:12(16):16-20. [Strokov I.A., Fokina A.S., Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N. Modernization of the concept of diabetic polyneuropathy in the period 2010-2018. *Difficult patient [Trudnyj pacient].* 2018:12(16):16-20.] (In Russ.)
45. Дадашева М.Н., Подрезова Л.А., Каравашкина Е.А., Смирнова Л.А., Вишнякова Т.И. Роль антиагрегантной терапии при цереброваскулярной патологии. Клинический опыт применения дипиридамола. *Трудный пациент.* 2011;4:24-27. [Dadasheva M.N., Podrezova L.A., Karavashkina E.A., Smirnova L.A., Vishnyakova T.I. The role of antiplatelet therapy in cerebrovascular pathology. Clinical experience of application of dipyridamol. *Difficult patient [Trudnyj pacient].* 2011;4:24-27.] (In Russ.)

МРТ24
СЕТЬ ЦЕНТРОВ МРТ
ДИАГНОСТИКА 24 ЧАСА

СЕСИЛЬ
КЛИНИКА

## V НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

# «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

## 10 октября 2019 | Москва

**Организаторы:** Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко

## В ПРОГРАММЕ:

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

## МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д.8.

+ 7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86
doc@mrt24.ru
www.neurology-msk.ru

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-46-54

# Тремор при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе:

## ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

**Н.В. ТИТОВА[1], Ю.Н. БЕЗДОЛЬНЫЙ[2], И.В. ШТУЧНЫЙ[1], Д.А. СИБЕЦКИЙ[1]**

[1] 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

[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №107 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127273, Россия, г. Москва, ул. Декабристов, д. 24

*Информация об авторах:*

**Титова Наталия Владимировна –** к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 242-87-92, nattitova@yandex.ru

**Бездольный Юрий Николаевич –** к.м.н., врач-невролог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №107 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(926) 227-44-26; e-mail: byneurologist@gmail.com

**Штучный Игорь Владимирович –** студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(999) 802-07-09; e-mail: sztuczni@icloud.com

**Сибецкий Даниил Александрович –** студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(912) 148-52-01; e-mail: dan.sibeckiy@gmail.com

РЕЗЮМЕ

**Несмотря на разработанные критерии эссенциального тремора (ЭТ) и болезни Паркинсона (БП), в клинической практике отмечается большой процент ошибочных диагнозов, особенно на ранних стадиях заболевания и при первичном обращении пациента к неврологу. Кроме того, у одного и того же пациента могут одновременно присутствовать признаки ЭТ и БП. Для правильной постановки диагноза необходимо детальное клиническое обследование. Специфические характеристики тремора (частота, амплитуда, тип, вовлечение конкретных частей тела), особенности анамнеза, ассоциированные неврологические знаки, сопутствующие недвигательные симптомы помогают распознавать и различать эти два заболевания. Для исключения возможного негативного влияния сопутствующих препаратов на тремор необходимо выяснение лекарственного анамнеза. В статье предлагается алгоритм опроса и осмотра, а также интерпретация полученных данных. В диагностически сложных случаях проводится «пробная» терапия. Дополнительную информацию для дифференциального диагноза могут дать результаты инструментальных методов исследования – транскраниальной сонографии черной субстанции и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (DaTSCAN).**

*Ключевые слова: тремор, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, лекарственный тремор, лекарственный паркинсонизм, циннаризин, Фезам, гиперэхогенность черной субстанции*

*Для цитирования:* Титова Н.В., Бездольный Ю.Н., Штучный И.В., Сибецкий Д.А. Тремор при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе: практические аспекты дифференциальной диагностики. *Медицинский совет.* 2019; 9: 46-54. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-46-54.

*Конфликт интересов:* авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Tremor in Parkinson's disease and essential tremor:

## PRACTICAL ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

**Natalia V. TITOVA[1], Yuri N. BEZDOLNY[2], Igor V. SHTUCHNY[1], Daniil A. SIBETSKY[1]**

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

[2] State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow Polyclinic No. 107 of the Moscow City Healthcare Department»: 127273, Russia, Moscow, Dekabristov St., 24

*Author credentials:*

**Titova Natalia Vladimirovna –** Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Medical Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(903) 242-87-92, nattitova@yandex.ru

**Bezdolny Yuri Nikolaevich –** Cand. of Sci. (Med), Neurologist of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow Polyclinic №107 of the Moscow City Healthcare Department»; tel: +7(926) 227-44-26; e-mail: byneurologist@gmail.com

**Shtuchny Igor Vladimirovich –** Student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University

named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation;
tel.: +7(999) 802-07-09;
e-mail: sztuczni@icloud.com

**Sibetsky Daniil Aleksandrovich –** Student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation;
tel.: +7(912) 148-52-01;
e-mail: dan.sibeckiy@gmail.com

ABSTRACT

**Despite the developed criteria of essential tremor (ET) and Parkinson's disease (PD), clinical practice shows a high percentage of misdiagnoses, especially in the early stages of the disease and during the patient's initial contact with a neurologist. In addition, the same patient may have signs of ET and PD at the same time. For a correct diagnosis, a detailed clinical examination is necessary. The specific characteristics of tremor (frequency, amplitude, type, involvement of specific parts of the body), history, associated neurological signs, and concomitant non-motor symptoms help to recognize and distinguish these two diseases. In order to exclude the possible negative effect of concomitant medications on tremor, it is necessary to find out about the medication history. The article offers an algorithm of survey and inspection, as well as the interpretation of the data obtained. In diagnostically complicated cases, «trial» therapy is carried out. Additional information for differential diagnosis can be provided by the results of instrumental methods of investigation of transcranial sonography of black substance and single-photon emission computed tomography (DaTSCAN).**

*Keuwords:* *tremor, Parkinson's disease, essential tremor, medicinal tremor, medicinal parkinsonism, cinnarisin, Phezam, black substance hyperechogenicity*

*For citing:* Titova N.V., Bezdolny Y.N., Shtuchny I.V., Sibetsky D.A. Tremor in Parkinson's disease and essential tremor: practical aspects of differential diagnosis. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 46-54. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-46-54.

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



## ПРОБЛЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА

Эссенциальный тремор (ЭТ) является одним из наиболее частых двигательных расстройств. Его частота достигает более 5% среди лиц старше 65 лет [1]. Частота болезни Паркинсона (БП) в этой же возрастной категории составляет 1,8% [2].

Согласно критериям, разработанным рабочей группой MDS, ЭТ представляет собой изолированный билатеральный акционный тремор верхних конечностей, присутствующий в течение не менее 3 лет, с/без тремора других областей тела (например, головы, голоса, нижних конечностей) и в отсутствии других неврологических знаков, таких как дистония, атаксия, паркинсонизм [3]. Однако эти же критерии выделяют и новое понятие – «ЭТ плюс» – тремор с характеристиками ЭТ и дополнительными незначимыми неврологическими симптомами, которые нельзя обозначить как отдельный синдром или заболевание [3]. Диагноз БП, согласно критериям MDS-PD, требует наличия брадикинезии в сочетании с ригидностью или тремором покоя с частотой 4–6 Гц [4].

Хотя эти два заболевания являются взаимоисключающими, они могут иметь некие «перекрывающиеся» черты, которые усложняют дифференциальный диагноз. Основные трудности возникают в момент первичного обращения пациента по поводу тремора на начальных этапах заболевания с минимальными клиническими проявлениями. В одном из крупных американских неврологических центров были проанализированы все случаи первичной постановки диагноза ЭТ с 2000 по 2005 год. Из 75 пациентов, которым был выставлен диагноз ЭТ, более трети (37%) имели «ложный» диагноз ЭТ. Основными заболеваниями, с которыми путали ЭТ, были: БП (11 пациентов – 15%), дистония с дистоническим тремором (6 пациентов – 8%), сочетание БП и ЭТ (5 пациентов – 7%), другие заболевания (4 пациента – 6%) [5]. В другом крупном исследовании из Великобритании частота ошибок при постановке диагноза ЭТ достигала 50% [6].

Для правильной постановки диагноза в первую очередь необходимо детальное клиническое обследование. Помимо специфических характеристик тремора (частота, амплитуда, тип, вовлечение конкретных частей тела), необходимо обращать внимание на ассоциированные неврологические знаки, сопутствующие симптомы, особенности анамнеза, которые помогают на приеме распознавать эти два заболевания [7–9].

В этой статье собраны основные практические рекомендации по дифференциальной диагностике ЭТ и дрожательной формы БП.

## ПЕРВЫЙ ВИЗУАЛЬНЫЙ И РЕЧЕВОЙ КОНТАКТ С ПАЦИЕНТОМ

На неврологическом приеме в условиях дефицита времени до сих пор остается актуальной концепция «диагноза от двери». Замедленность ходьбы у пациента при входе в кабинет врача, шарканье, застывания, тремор опущенной вниз руки, гипо- или ахейрокинез – симптомы, характерные для БП. Анализ речи и мимики пациента также могут дать первые намеки на диагноз: мягкий голос, гипофония, монотонность голоса, а также гипомимия, редкое мигание характерны для БП, в то время как дрожание голоса – для ЭТ. Возраст пациента

может, но далеко не всегда, дать подсказку к диагнозу. ЭТ может дебютировать в любом возрасте – от 10 до 80 лет. Для БП самый частый возраст дебюта составляет 55–70 лет, однако более ранний и более поздний возраст не исключает БП (дебют до 40 лет характерен для БП с ранним началом, после 75 лет – для БП с поздним началом).

## СБОР АНАМНЕЗА

До обследования неврологического статуса наличие жалобы на дрожание требует уточнения анамнестических данных. Ниже представлен список вопросов, ответы на которые позволяют уже на этом этапе обследования склониться в пользу того или иного диагноза.

- *Когда впервые появилось дрожание?* (много лет назад (>3–5 лет) – в пользу ЭТ; появилось недавно – ЭТ или БП).
- *Дрожание в одной или обеих руках? И если дрожание в двух руках, то дебют был сразу с двух рук или с одной?* (односторонний дебют – в пользу БП, двусторонний – в пользу ЭТ). Практика показывает, что при БП пациенты в некоторых случаях не могут вспомнить односторонний дебют.
- *Дрожание в руках симметричное или асимметричное?* (симметричный тремор – в пользу ЭТ, ассимметричный тремор – БП или ЭТ).
- *Когда возникает/усиливается дрожание?* (возникает или усиливается во время действия, например, когда пациент берет чашку, ложку, при письме – в пользу ЭТ; появляется или усиливается в покое – в пользу БП).
- *Когда уменьшается дрожание?* (уменьшается при движении – в пользу БП; уменьшается в покое – в пользу ЭТ).
- *Есть ли замедленность в руке?* (наличие замедленности в руке – в пользу БП). Важно помнить, что при ЭТ при наличии выраженного акционного тремора возникает неловкость, выпадение предметов из руки, что может интерпретироваться самим больным как замедленность. При этом чаще всего пациенты отмечают эту неловкость в доминантной руке, что может создавать ложное впечатление у врача об ассиметричной брадикинезии.
- *Есть ли общая замедленность?* Нужно выяснить, затрачивает ли человек больше времени на привычные действия, когда чистит зубы, умывается, застегивает молнии, пуговицы, завязывает шнурки, принимает пищу, при ходьбе. Ответ «да» – в пользу диагноза БП.
- *Есть/была ли боль в плече?* (появление боли в области плеча в начале заболевания характерно для БП. Такие пациенты на прием по поводу дрожания приходят нередко с уже выставленным диагнозом «плечелопаточного периартрита»).
- *Есть ли дрожание в ногах?* (если да – в пользу БП), *подбородка?* (если да – в пользу БП), *дрожание головы/голоса?* (если да – в пользу ЭТ).
- *Как прогрессирует дрожание?* Прогрессирование ЭТ может быть очень разным. У некоторых пациентов ЭТ остается мягким и стабильным на протяжении всей жизни и не приводит к дезадаптации; однако в других случаях ЭТ может значимо прогрессировать и вызывать выраженную инвалидизацию, когда многие ежедневные действия становятся невозможными для выполнения. БП представляет собой прогрессирующее заболевание, при котором практически все пациенты имеют усиление инвалидизации с течением времени.
- *Было ли у кого-то из родственников дрожание?* При ЭТ часто наблюдается «положительная» семейная история (до 50%), при БП – положительный семейный анамнез встречается редко (менее 10%). Важной особенностью, которая не должна смущать и уводить в сторону неверного диагноза, является факт того, что 10% пациентов с ЭТ имеют положительный семейный анамнез по БП.
- *Влияние алкоголя на дрожание.* Значимое уменьшение или полное подавление тремора на фоне приема алкоголя является «положительной» алкогольной пробой, характерной для ЭТ (чаще для ЭТ с ранним дебютом). При БП алкоголь не влияет на выраженность дрожания («отрицательная» алкогольная проба).

## НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС

После опроса врач производит осмотр по следующему алгоритму:

- Движения глазных яблок в вертикальной плоскости (при БП может быть легкий парез взора вверх).
- Оценка тремора в положении сидя: тремор покоя (руки на коленях, при этом кисть лежит на своем ребре), постуральный тремор (вытянутые руки вперед), кинетический тремор и интенционный тремор (пальценосовая проба).
- Три моторные пробы (руки): тэппинг пальцев, сжатие – разжатие кулака, пронация – супинация кисти, а также одна «ножная» моторная проба (ритмичное постукивание стопой по полу).
- Проверка мышечного тонуса с «зеркальными» пробами, когда пациента просят сжать противоположную руку в кулак или совершать ею произвольные размашистые движения).
- Вставание со стула без помощи рук.
- Проба на постуральную неустойчивость.
- Оценка ходьбы, в т. ч. проба на тандемную ходьбу.
- Пробы с ручкой и бумагой.

### Неврологический статус при ЭТ

Итак, *тремор при ЭТ* имеет следующие особенности.

- Частота 5–12 Гц (больше, чем при БП).
- Характер тремора – чаще сгибание – разгибание (в отличие от БП, при которой тремор носит характер пронации – супинации).
- Симметричный и билатеральный (нужно помнить, что при ЭТ тремор может быть асимметричный, а также, что возможно одностороннее или асимметричное начало. При асимметричном треморе разница между сторонами легкая или умеренная).
- Кинетический/постуральный.
- При тяжелом и длительном течении может появляться тремор покоя. В отличие от БП тремор покоя при ЭТ уменьшается при ходьбе.

■ Амплитуда тремора: кинетический > постуральный > покоя.
■ Амплитуда тремора может меняться во время осмотра (может увеличиваться при волнении, может уменьшаться или исчезать при ментальной концентрации и отвлечении внимания).
■ С течением времени (лет) частота тремора может снижаться, а амплитуда нарастать.
■ Постуральный тремор – появляется сразу после вытягивания рук вперед, без задержки.
■ Постуральный тремор при ЭТ может вовлекать несколько суставов (плечевые, локтевые, кисти, пальцы), в то время как при БП – это тремор пальцев, реже кисти.
■ При ЭТ постуральный тремор кисти носит характер флексии – экстензии (при БП – пронации – супинации).
■ Тремор может инвалидизировать или быть очень легким.
■ Тремор рук может сочетается с тремором головы в 18–37% случаев. При ЭТ тремор головы уменьшается в положении лежа.

Отдельного упоминания требует изолированный тремор головы, который нередко является проявлением фокальной (шейной) дистонии. Заподозрить дистонический тремор головы нужно в случае, если тремор сочетается с изменением позы (наклоном, поворотом) головы, изменятся при изменении позы головы, имеет неритмичный характер.
■ В редких случаях при ЭТ может встречаться тремор нижней челюсти, но в отличие от БП это не тремор покоя, а в большей степени кинетический или постуральный тремор.
■ При ЭТ в 38–59% случаев наблюдается интенционный тремор (в пальценосовой пробе). Этот тремор возникает в горизонтальной плоскости и может сочетаться с дисметрией конечности (истинный интенционный тремор).

**Другие неврологические симптомы при ЭТ**

■ *Мышечный тонус* – низкий или «зубчатое колесо» (но без пластической ригидности).
■ *Моторные пробы* – может быть замедленное неловкое выполнение моторных проб, но выполнение будет без облигатных признаков брадикинезии (т.е. не будет снижения амплитуды при повторяющихся движениях, не будет остановок движения). У пациентов с выраженным постуральным и кинетическим тремором иногда бывает сложно оценить наличие брадикинетического декремента, поэтому в таком случае рекомендуется учитывать другие проявления брадикинезии – общую замедленность, гипомимию и др.).
■ *Проба на постуральную неустойчивость* – может быть положительной.
■ *Признаки легкой мозжечковой дисфункции.*

Очень характерный признак при ЭТ – мозжечковая дисфункция, которая теперь подтверждается патоморфологическими исследованиями (посмертные биопсии показывают значимое уменьшение количества клеток Пуркинье в мозжечке у пациентов с ЭТ) [10]. При ходьбе у пациента с ЭТ можно увидеть элементы латерализованной атаксии (напомним, что при БП неустойчивость проявляется в передне-заднем направлении). При отсутствии атаксии, для выявления мозжечковой дисфункции можно предложить выполнить более сложную пробу на «тандемную ходьбу». Интенционный тремор – еще один признак мозжечковой дисфункции, о котором было упомянуто выше.

**При оценке неврологического статуса «красными флажками» для постановки диагноза ЭТ (т.е. исключающими диагноз ЭТ) являются следующие признаки:**

■ Односторонний тремор (однако в 4,4% случаев ЭТ на начальном этапе тремор может быть односторонним).
■ Исключительно тремор покоя.
■ Тремор ног при отсутствии тремора в других частях тела.
■ Пластическая ригидность.
■ Брадикинезия.
■ Нарушение ходьбы по паркинсоническому типу.

**Неврологический статус при БП**

*Тремор при БП* имеет свои отличительные особенности:
■ Частота 4–6 Гц (меньше, чем при ЭТ).
■ Характер тремора – пронация – супинация, ротаторный компонент, например, «счет монет», «скатывание пилюль» (при ЭТ по типу сгибания – разгибания).
■ Сначала односторонний, затем чаще асимметричный.
■ Тремор рук/ + тремор ног/тремор подбородка. При БП, в отличие от ЭТ, может быть изолированный тремор ног (без тремора рук).
■ Если имеется только тремор покоя, то этот признак является самостоятельным диагностическим критерием БП.
■ В 40% случаев тремор комбинированный – сочетание тремора покоя с постуральным и кинетическим.
■ При БП только кинетический тремор (без тремора покоя) может быть на самых ранних стадиях.
■ Амплитуда тремора: покоя > постуральный > кинетический (т.е. при движении амплитуда снижается).
■ Тремор покоя усиливается при движении контралатеральной конечности.
■ Тремор покоя усиливается/возникает при ходьбе в опущенной вниз руке.
■ Постуральный тремор при БП очень частое явление – в 80–92% случаев. По частоте совпадает с тремором покоя (4–6 Гц).
■ Постуральный тремор – носит характер «возобновляющегося» тремора («Re-emergent tremor»), т.е. возникает не сразу после вытягивания рук вперед, а через некоторый латентный период, в среднем через 4–5 сек.
■ В постуральный тремор при БП вовлечены пальцы (в основном), реже – кисти (при ЭТ не только пальцы и кисти, но могут вовлекаться и другие суставы). При БП постуральный тремор кисти носит характер пронации – супинации (при ЭТ – флексии – экстензии).
■ В редких случаях может присутствовать только постуральный и кинетический тремор при отсутствии тремора покоя.
■ При БП также может возникать тремор головы (в 17% случаев). Тремор головы при БП по частоте совпадает с частотой тремора покоя рук (4–6 Гц), появляется или уси-

ливается в положении лежа и отвечает на дофаминергическую терапию.

■ Тремор нижней челюсти **–** классическое проявление БП. Является тремором покоя – возникает, когда рот закрыт.

■ У 23% пациентов с БП, так же как и при ЭТ, встречается тремор, напоминающий интенционный. Однако правильнее его интерпретировать как терминальное усиление постурального тремора. В отличие от истинного интенционного тремора он возникает в вертикальной плоскости. Амплитуда этого вида тремора меньше, чем тремора покоя и самого постурального тремора.

**Другие неврологические симптомы при БП**

■ *Моторные пробы* – брадикинезия является обязательным критерием. При дрожательной форме БП брадикинезия может быть минимальной.

■ *Мышечный тонус* – восковая (пластическая) ригидность с нарастанием тонуса в «зеркальных» пробах или только «зубчатое колесо».

■ *Нарушение ходьбы по паркинсоническому типу* (замедление ходьбы, укорочение длины шага, шарканье, семенящая походка, застывания).

■ *Гипохейрокинез* (ограничение содружественных движений одной руки или обеих рук при ходьбе, когда нет эффекта «маятника» руки).

■ *Проба на постуральную устойчивость* – на 1–2-й стадии по шкале Hoehn-Yahr проба отрицательная. Начиная с 3-й стадии – положительная, т. е. в пробе Тевенара пациент падает на врача или делает более 2 шагов назад.

**Пробы с ручкой и бумагой**

Для выявления тремора и гипокинезии используются три пробы с ручкой и бумагой, которые должны быть частью рутинной клинической оценки тремора [11]:

**1. Почерк**

*Почерк меняется как при ЭТ, так и при БП.*

*При ЭТ он становится крупноразмашистым, дрожащим, угловатым, отсутствуют соединения между буквами (буквы крупные, заостренные, угловатые, с волнистыми контурами, не соединены между собой) вплоть до невозможности писать при грубом дрожании.*

*При БП сам процесс написания становится более медленным и затрудненным, а почерк более мелким и плотным, иногда «паучьим», затрудняющим чтение (т. н. микрография).*

**2. Спираль Архимеда**

*Вторая проба для выявления тремора – рисование «спирали Архимеда», когда пациента просят скопировать спираль, изображенную врачом.*

*При ЭТ спираль обычно крупнее, чем спираль врача, линия неровная и зазубренная.*

*При БП спираль меньшего размера, и при наличии тремора отмечается дрожание линии.*

*Этот тест удобно использовать для оценки эффективности терапии при треморе.*

**3. Рисование прямой линии.**

*Этот тест используется для выявления кинетического тремора как при ЭТ, так и при БП.*

*Тест рисования спирали Архимеда и рисования прямой линии пациент должен выполнять по очереди каждой рукой, что позволяет выявить симметричность или асимметрию тремора.*

## СКРИНИНГ НА НЕМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ

В процессе дифференциальной диагностики БП и ЭТ оказывается очень полезным скрининг на немоторные симптомы [12, 13]. Речь идет о симптомах продромальной стадии, которая достоверно установлена при БП и клинически проявляется широким спектром немоторных симптомов. Среди них наиболее частыми являются три следующих симптома: гипосмия, нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (двигательная активность и вокализация в REM-фазу сна) и запоры [14]. Для выявления гипосмии при отсутствии специальных обонятельных тестов, может быть информативным ответ на вопрос, считает ли сам пациент свое обоняние сниженным. Для выявления нарушения поведения в REM-фазу сна был разработан скрининговый вопрос, который с очень высокой чувствительностью (93,8%) и специфичностью (87,2%) позволяет определить этот симптом у пациента. Вопрос звучит следующим образом: «Вам когда-нибудь говорили или вы замечали сами, что вы совершаете во сне движения, которые вам снятся (например, толкаетесь, машете руками в воздухе, двигаете ногами как при беге)?» [15]. В настоящее время нарушение поведения в REM-фазу сна считается самым сильным симптомом риска БП (с риском фенотипической конверсии в альфа-синуклеинопатию – 30% в течение 3 лет, 66% в течение 7,5 лет и более 80% в течение 10 лет [16, 17]. Третий симптом, наличие которого нужно уточнять, – это запоры. Хотя истинным запором считается стул с частотой ⩽2 раз в неделю, нужно принимать во внимание и менее выраженные нарушения, а именно неежедневное опорожнение кишечника, необходимость тужиться, чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации. Наличие этих симптомов, особенно в совокупности, позволяет думать о диагнозе БП, а не об ЭТ.

## «ПРОБНАЯ» ТЕРАПИЯ (EX JUVANTIBUS)

Ну и наконец, при диагностических трудностях иногда приходится воспользоваться «пробной» терапией (ex juvantibus), или эмпирической терапией.

Классическое рассуждение состоит в следующем: бета-блокаторы, примидон – эффективны при ЭТ, дофаминергические препараты (агонисты дофаминовых рецепторов, леводопа) – при БП. Удобно оценивать результат такой терапии по тесту рисования спирали и рисования прямой линии.

Особую осторожность в интерпретации результатов «пробной» терапии нужно соблюдать, если принято решение использовать в качестве тестового препарата неселективный бета-блокатор, в частности анаприлин. Это связано с тем, что бета-адреноблокаторы обнаружи-

вают положительный эффект в случае кинетического и постурального тремора не только при ЭТ, но и при БП [18], что может уводить в сторону неверного диагноза. Трактовка в пользу неверного диагноза может происходить также, если после назначения той или иной «пробной» терапии ни врач, ни пациент не отмечают уменьшения тремора. Важно помнить, что отрицательный результат не всегда исключает болезнь, поскольку в части случаев как при БП, так и при ЭТ тремор может быть фармакорезистентным [19].

## СОЧЕТАНИЕ ЭТ И БП

Сложной с диагностической точки зрения является ситуация, когда у одного и того же пациента одновременно присутствуют два заболевания – ЭТ и БП. Есть данные, подтверждающие более высокий риск развития БП у пациентов с ЭТ по сравнению с популяцией. В одном из исследований, проведенном в Испании, проанализировали риск развития БП у 201 пациента с диагностированным ЭТ. В течение 3,3 лет наблюдения у 3% пациентов с ЭТ была диагностирована БП, в то время как в популяционном контроле БП была диагностирована у 0,7% человек, что демонстрирует повышенный в 4–5 раз риск развития БП при ЭТ по сравнению с контролем. В этом исследовании средняя длительность от момента появления симптомов ЭТ до момента постановки диагноза БП составила 8,0 лет [20].

Учитывая возможность сосуществования двух заболеваний у одного индивида, каждый пациент с симптомами ЭТ должен «скринироваться» на двигательные симптомы БП, в первую очередь на наличие брадикинезии, а также на наличие указанной выше немоторной симптоматики. Заподозрить наслоение симптомов БП на ЭТ позволяет не только присоединение замедленности в руке, но и изменение характера тремора: например, к длительно существующему постуральному и кинетическому тремору подсоединился еще и тремор покоя в одной руке. Есть данные, что пациенты с асимметричным ЭТ более предрасположены к последующему развитию БП, в отличие от пациентов с симметричным ЭТ, а также больные с ЭТ и положительным семейным анамнезом по БП [21, 22].

## ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ТРЕМОР

Выяснение лекарственного анамнеза является необходимым для исключения возможного негативного влияния сопутствующих препаратов на тремор. Тремор – нередкий побочный эффект многих препаратов. Лекарственные препараты и токсины могут вызывать любой клинический вариант тремора, однако наиболее часто на фоне их приема происходит выраженное усиление физиологического тремора. А при наличии ЭТ или БП прием треморогенных препаратов может усиливать уже имеющийся тремор.

Тремор нередко ограничивает увеличение дозы бета-2-адреномиметиков (сальбутамола, тербуталина), используемых для лечения обструктивных заболеваний легких. Тремор может появляться у пациентов, получающих вальпроевую кислоту в течение первого месяца приема, и становиться более грубым на дозах, превышающих 750 мг/сут, хотя и минимальные дозы вальпроевой кислоты способны провоцировать дрожание. Среди всех антиконвульсантов вальпроевая кислота является самым треморогенным препаратом: тремор при длительном приеме возникает у 25% пациентов [23]. При приеме лития наиболее часто развивается интенционный тремор, при этом с увеличением сывороточной концентрации лития увеличивается и частота возникновения тремора, достигая 100% при литиевой интоксикации [24]. Постурально-кинетический симметричный тремор (редко – тремор покоя) может развиваться на фоне приема нейролептиков. В некоторых случаях тремор может вовлекать только периоральную область («синдром кролика»). Нейролептический тремор может быть единственным симптомом или сочетаться с другими признаками нейролептического паркинсонизма – замедленностью, скованностью, постуральными нарушениями. К другим препаратам, способным провоцировать дрожание, относят антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), амиодорон, эуфиллин [25].

Отдельного упоминания заслуживают антагонисты кальциевых каналов – флунаризин и циннаризин, довольно широко использующиеся в неврологической практике как в нашей стране, так и за рубежом (флунаризин не зарегистрирован в России). Возникновение тремора объясняется механизмом действия этих препаратов. Помимо блокады кальциевых каналов, они временно блокируют дофаминергические (D2) рецепторы стриатума. Благодаря тому, что блокада D2-рецепторов является обратимой, все симптомы лекарственного паркинсонизма (ЛП) после отмены циннаризина способны полностью регрессировать [26–31]. Уменьшить негативное влияние на дофаминергический обмен можно, скомбинировав циннаризин с препаратом, который активирует дофаминергическую трансмиссию. С этой точки зрения представляется рациональной оригинальная фиксированная комбинация циннаризина и пирацетама (Фезам®, TEVA, Израиль). Помимо циннаризина, Фезам® содержит ноотропный компонент пирацетам, благодаря добавлению которого достигается снижение потенциально возможного негативного воздействия циннаризина на дофаминергическую систему. Пирацетам на животных моделях уменьшал симптомы токсического паркинсонизма и усиливал пресинаптическую дофаминергическую активность [32, 33]. Учитывая использование препарата Фезам® в неврологической практике при многочисленных заболеваниях (цереброваскулярная недостаточность, восстановительный период черепно-мозговых травм, энцефалопатии различного генеза, заболевания, сопровождающиеся снижением когнитивных функций (памяти, внимания), астенический синдром различного генеза, мигрень, лабиринтопатии, синдром Меньера), важно объективно оценивать риски развития

паркинсонизма, в первую очередь у пожилых пациентов. Особенно имеет смысл задумываться о безопасности терапии у пациентов с субклиническими экстрапирамидными симптомами, а также при возможном продромальном периоде БП, о чем свидетельствует спектр немоторных симптомов (гипосмия, нарушение поведения в REM-фазу сна, запоры, депрессия и др.). Учитывая, что риск развития лекарственного паркинсонизма на фоне циннаризина прямо пропорционален длительности приема, для профилактики развития экстрапирамидной симптоматики в настоящее время используется только курсовой прием. Курс лечения, рекомендованный инструкцией к препарату Фезам®, который составляет не более 3 месяцев, можно считать безопасным. Учитывая тот факт, что вероятность возникновения ЛП увеличивается с увеличением суточной дозы препарата, пожилым пациентам рекомендуется низкодозная схема приема Фезама (по 1 капсуле три раза в сутки), что соответствует 1200 мг пирацетама и 75 мг циннаризина в сутки. Принимая во внимание аргументы, приведенные выше, назначение комбинированного и доступного препарата Фезам® на фоне оценки неврологического статуса на протяжении курса терапии имеет благоприятное соотношение польза/риск. Повышает эффективность терапии повторение курсов (2–3 курса в год) [34].

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БП И ЭТ

В диагностически сложных случаях следует обратиться к инструментальным методам диагностики. Полезным методом может быть транскраниальная сонография черной субстанции – доступный и неинвазивный метод исследования. Гиперэхогенность черной субстанции считается маркером БП. Более 90% пациентов имеют этот признак. Трудности интерпретации могут возникать, принимая во внимание, что и 10% здоровых людей имеют гиперэхогенность черной субстанции [35, 36]. Самым надежным для дифференциального диагноза БП и ЭТ является метод функциональной нейровизуализации – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (DaTSCAN). Метод является вариантом компьютерно-томографического радиоизотопного исследования, который позволяет оценивать дофаминергическую активность в стриатуме человека in vivo. В отличие от ЭТ при БП отмечается снижение захвата радиоизотопа в стриатуме [37, 38]. В настоящее время этот метод в РФ недоступен.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Критерии постановки диагноза БП и ЭТ позволяют разводить эти два заболевания. Однако когда имеет место комбинация разных видов тремора, некоторые «перекрывающиеся» симптомы, сочетание ЭТ с признаками БП, возникают трудности диагностики. Преодолеть их можно, если учитывать при постановке диагноза описанные особенности тремора, синдромальное окружение тремора, сопутствующие немоторные симптомы, особенности анамнеза и ответ на уже проводимую или «пробную» терапию. Правильность диагноза БП или ЭТ является критичной. Откладывание дофаминергической терапии при БП ухудшает в перспективе качество жизни пациента [39] и в настоящее время считается недопустимым, в то время как диагноз ЭТ подразумевает возможность оставить больного без симптоматического лечения до момента, пока тремор не расценивается самим пациентом как дезадаптирующий. Учитывая высокую частоту ошибок при дифференциальной диагностике этих двух заболеваний, первичная консультация пациента с уже установленным тем или иным диагнозом может включать «пересмотр» диагноза и его смену. Также является обязательным на каждой консультации пациента с ЭТ, особенно с асимметричным, скрининг на двигательные и недвигательные симптомы БП.

Поступила/Received 26.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Deuschl G., Petersen I., Lorenz D., Christensen K. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord*. 2015;30(10):1327-1334.
2. de Rijk M.C., Breteler M.M.B., Graveland G.A., Ott A., Grobbee D.E., van der Meche F.G.A., Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1995;45(12):2143-2146.
3. Bhatia K.P., Bain P., Bajaj N., Elble R.J., Hallett M, Louis ED, et al; Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018;33(1):75-87.
4. Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-1601.
5. Jain S., Lo S.E., Louis E.D. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch. Neurol*. 2006, 63(8): 1100-1104.
6. Schrag A., Münchau A., Bhatia K.P., Quinn N.P., Marsden C.D. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol*. 2000;247(12):955-959.
7. Thenganatt M.A., Louis E.D. Distinguishing essential tremor from Parkinson's disease: bedside tests and laboratoryevaluations. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(6):687-696.
8. Algarni M., Fasano A. The overlap between Essential tremor and Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46(1):S101-S104.
9. Espay A.J., Lang A.E., Erro R., Merola A., Fasano A., Berardelli A., et al. Essential pitfalls in «essential» tremor. *Mov Disord*. 2017;32(3):325-331.
10. Hanajima R., Tsutsumi R., Shirota Y., Shimizu T., Tanaka N., Ugawa Y. Cerebellar dysfunction in essential tremor. *Mov Disord*. 2016;31(8):1230-1234.
11. Alty J., Cosgrove J., Thorpe D., Kempster P. How to use pen and paper tasks to aid tremor diagnosis in the clinic. *Pract Neurol*. 2017;17(6):456-463
12. Титова Н.В., Чаудури К.Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(4):5-18. [Titova N.V., Chaudouri K.R. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: the underwater part of the iceberg. *Annaly klinicheskoj i eksperimental'noj nevrologii*. 2017;11(4):5-18.] (In Russ.)
13. Шипилова Н.Н., Титова Н.В., Катунина Е.А. Проблема немоторных симптомов при болезни Паркинсона и влияние дофаминергической терапии на их коррекцию. *РМЖ*. 2018;4(II):85-90. [Shipilova N.N., Titova N.V., Katunina E.A. The problem of non-motor

# Фезам®

пирацетам+циннаризин

## СИНЕРГИЯ ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА[1]

## Комбинированное лекарственное средство с выраженным антигипоксическим, ноотропным и сосудорасширяющим эффектом[1]

**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фезам®**

**Торговое название препарата:** Фезам®. **Международное непатентованное название:** Пирацетам + Циннаризин. **Форма выпуска:** капсулы, 1 капсула содержит в качестве активных веществ пирацетам – 400 мг, циннаризин – 25 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ноотропное средство. Код АТХ: N06BX. **Показания к применению:** недостаточность мозгового кровообращения (атеросклероз сосудов мозга, восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговых травм, энцефалопатии различного генеза); интоксикации; заболевания центральной нервной системы, сопровождающиеся снижением интеллектуально-мнестических функций (нарушения памяти, внимания, настроения); состояния после перенесенной черепно-мозговой травмы; психоорганический синдром с преобладанием признаков астении и адинамии; астенический синдром психогенного генеза; лабиринтопатия, синдром Меньера; профилактика мигрени и кинетозов; в составе комплексной терапии низкой обучаемости у детей с психоорганическим синдромом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к пирацетаму, циннаризину или к какому-либо из вспомогательных веществ, включенных в состав препарата; тяжелая почечная (клиренс креатинина < 20 мл/мин) и/или печеночная недостаточность; психомоторное возбуждение на момент назначения препарата; хорея Гентингтона; геморрагический инсульт; пациенты с редкими наследственными заболеваниями: непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период лактации; детский возраст до 5 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь. Обычная доза для взрослых: 1–2 капсулы три раза в день в течение 1–3 месяцев, в зависимости от тяжести заболевания. Курс лечения: 2–3 раза в год. Детям (старше 5 лет): 1–2 капсулы 1–2 раза в день. Курс лечения: 1,5–3 месяца. **Побочное действие (полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению):** очень редко – реакции гиперчувствительности. Со стороны ЖКТ в отдельных случаях возможны: усиленное слюноотделение, тошнота, рвота, диарея, боли в животе. Со стороны центральной и периферической нервной системы: гиперкинезия, нервозность, сонливость, депрессия; в единичных случаях – головокружение, головные боли, атаксия, нарушение равновесия, бессонница, замешательство, возбуждение, тревога, галлюцинации. Прочее: повышение сексуальной активности. При длительной терапии у пожилых пациентов возможно появление тремора. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Рег. номер: П № 12828/01. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**

Препарат отпускается по рецепту. Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. Реклама.
С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению препарата Фезам®.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Фезам®.

ООО «Тева»
Россия, 115054, Москва, улица Валовая, дом 35
Тел.: +7 495 644-22-34, Факс: +7 495 644-22-35 www.teva.ru

PHEZ-RU-00086-HCP

teva

symptoms in Parkinson's disease and the effect of dopaminergic therapy on their correction. *RMZh.* 2018;4(II):85-90.] (In Russ.)
14. Berg D., Postuma R.B., Adler C.H., Bloem B.R., Chan P., Dubois B., et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-1611.
15. Postuma R.B., Arnulf I., Hogl B., Iranzo A., Miyamoto T., Dauvilliers Y., et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord*. 2012;27(7):913-916.
16. Postuma R.B., Gagnon J.F., Bertrand J.A., Génier Marchand D., Montplaisir J.Y. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*. 2015;84(11):1104-1113.
17. Postuma R.B., Iranzo A., Hogl B., Arnulf I., Ferini-Strambi L., Manni R., et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol*. 2015;77(5):830-839.
18. Foster N.L., Newman R.P., LeWitt P.A., Gillespie M.M., Chase T.N. Treatment of resting tremor by beta-adrenergic blockade. *Am. Heart* J. 1984;108(4 Pt 2):1173-1177.
19. Elias W.J., Shah B.B. Tremor. *JAMA*. 2014;311(9):948-954.
20. Benito-Leon J., Louis E.D., Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):423-425.
21. Chaudhuri K.R., Buxton-Thomas M., Dhawan V., Peng R., Meilak C., Brooks D.J. Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor: clinical follow up study of 13 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(1):115-117.
22. Wolters A., Walter U., Wittstock M., Benecke R. Asymmetric postural tremor preceding DOPA-responsive Parkinsonism – the transition disease. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(1):45-55.
23. Karas B.J., Wilder B.J., Hammond E.J., Bauman A.W. Valproate tremors. *Neurology*. 1982;32(4):428-432.
24. Vestergaard P. Clinically important side effects of long-term lithium treatment: a review. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1983;305:1-36.
25. Bhidayasiri R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. *Postgrad Med J*. 2005;81(962):756-762.
26. Miguel R., Correia A.S., Bugalho P. Iatrogenic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(4):645-649.
27. Benvenuti F., Baroni A., Bandinelli S., Ferrucci L., Corradetti R., Pantaleo T. Flunarizine-induced parkinsonism in the elderly. *J Clin Pharmacol*. 1988;28(7):600-608.
28. Garcıa-Ruiz PJ., Garcıa de Yebenes J., Jimenez-Jimenez F.J., Vazquez A., Garcıa Urra D., Morales B. Parkinsonism associated with calcium channel blockers: A prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol*. 1992;15(1):19-26.
29. Jimenez-Jimenez F.J., Ortı-Pareja M., Ayuso-Peralta L., Gasalla T., Cabrera-Valdivia F., Vaquero A. et al. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: A four-year survey. *Parkinsonism Relat Disord*. 1996;2(3):145-149.
30. Negrotti A., Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord*. 1997;12(1):107-110.
31. Garcıa-Ruiz PJ., Jimenez-Jimenez F., Garcıa de Yebenes J. Calcium channel blocker-induced parkinsonism: Clinical features and comparisons with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 1998;4(4):211-214.
32. Budygin E.A., Gainetdinov R.R., Titov D.A., Kovalev G.I. The effect of a low dose of piracetam on the activity of the dopaminergic system in the rat striatum. *Eksp Klin Farmakol*. 1996;59(2):6-8.
33. Zaitone S.A., Abo-Elmatty D.M., Elshazly S.M. Piracetam and vinpocetine ameliorate rotenone-induced Parkinsonism in rats. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(6):774-779.
34. Титова Н.В. Возможности применения фиксированной комбинации пирацетама и циннаризина в неврологической практике. *Медицинский совет*. 2017;10:102-109. [Titova N.V. Possibilities of using a fixed combination of piracetam and cinnarisine in neurological practice. *Medicinskij sovet.* 2017;10:102-109.] (In Russ.)
35. Berg D., Behnke S., Walter U. Application of transcranial Sonography in extrapyramidal disorder: Updated Recommendation. *Ultraschall Med*. 2006;27(1):12-19.
36. Walter U., Behnke S., Eyding J., Niehaus L., Postert T., Seidel G., et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement Disorders: state of the art. *Ultrasound Med*. 2007;33(1):15-25.
37. Asenbaum S., Pirker W., Angelberger P., Bencsits G., Pruckmayer M., Brucke T. [123I] beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 1998;105(10-12):1213-1228.
38. Benamer T.S., Patterson J., Grosset D.G., Booij J., de Bruin K., van Royen E., et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord*. 2000;15(3):503-510.
39. Grosset D., Taurah L., Burn D.J., MacMahon D., Forbes A., Turner K., et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(5):465-469.

MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

X

«**Manage Pain**»
International interdisciolinary Conference

X Междисциплинарный Международный конгресс «**Manage pain**»

M O S C O W

14–16 NOVEMBER НОЯБРЯ 2019

M O C K B A

EuLAP
European League Against Pain

АССОЦИАЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-56-62

# Клиническая эффективность и безопасность алемтузумаба в постмаркетинговой практике

**Н.В. ХАЧАНОВА**
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 авторе:*

**Хачанова Наталья Валерьевна –** к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 936-94-52; e-mail: voroba.nat@mail.ru

РЕЗЮМЕ

**Клинические исследования подтверждают эффективность алемтузумаба в терапии рассеянного склероза не только по традиционным показателям, но и по комбинированным параметрам, таким как NEDA (no evidence of disease activity – отсутствие признаков активности болезни). Однако доказанная эффективность препарата и удобная схема лечения уравновешиваются возможностью развития серьезных нежелательных явлений. В связи с этим необходимо повышать осведомленность врачей как о потенциальных преимуществах терапии алемтузумабом, так и об особенностях его профиля безопасности.**
**Настоящий обзор представляет собой анализ исследований реальной клинической практики применения препарата в Европе, США и других регионах. Полученная информация поможет врачам правильно назначать и проводить лечение алемтузумабом, а также обеспечивать эффективный мониторинг безопасности с целью своевременного выявления нежелательных явлений и сохранения максимальной пользы терапии для пациента.**

*Ключевые слова:* *алемтузумаб, данные реальной клинической практики, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, рассеянный склероз*

*Для цитирования:* Хачанова Н.В. Клиническая эффективность и безопасность алемтузумаба в постмаркетинговой практике. *Медицинский совет.* 2019; 9: 56-62. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-56-62.

*Конфликт интересов:* автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Clinical efficacy and safety of alemtuzumab in postmarketing practice

**Natalia V. KHACHANOVA**
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

*Author credentials:*

**Khachanova Natalya Valeryevna –** Cand. of Sci. (Med.). Professor of Chair for Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-94-52; e-mail: voroba.nat@mail.ru

ABSTRACT

**Clinical trials confirm alemtuzumab efficacy for multiple sclerosis treatment in terms of both conventional measures and combined criteria such as NEDA (no evidence of disease activity). However, established drug efficacy and convenient dosing schedule are balanced by the risk of serious adverse events. Therefore, it is necessary to inform physicians about the benefits of alemtuzumab therapy along with the pattern of its safety profile.**
**The present review provides the analysis of alemtuzumab real-world studies in Europe, USA and other parts of the world. The information obtained can help physicians to prescribe and administer the drug properly and to perform effective safety monitoring for early detection of adverse events and saving the maximum treatment benefit for the patient.**

*Keywords:* *alemtuzumab, real-world data, disease-modifying therapy, multiple sclerosis*

*For citing:* Khachanova N.V. Clinical efficacy and safety of alemtuzumab in postmarketing practice. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 56-62. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-56-62.

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

Разработка нового лекарственного средства включает доклинические и клинические исследования (КИ), позволяющие изучить эффективность и безопасность исследуемого и планируемого к регистрации лекарственного препарата. На этапе КИ изучение эффективности и безопасности проходит на ограниченном числе участников исследования, которые предварительно были отобраны в соответствии с жесткими критериями включения/исключения, однако, как правило, в рутинной практике зарегистрированное лекарственное средство применяется на более широкой популяции пациентов, отличимой от испытуемой по длительности и активности заболевания, сопутствующей патологии, предшествующему анамнезу как лекарственной терапии, так и соматической патологии. Современная терапия рассеянного склероза (РС) включает различные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), обладающие разной эффективностью и безопасностью. Препарат алемтузумаб в настоящее время зарегистрирован более чем в 60 странах мира, включая Российскую Федерацию.

Алемтузумаб – гуманизированное моноклональное антитело, специфичное для поверхностного белка CD52, экспрессируемого на Т- и В-лимфоцитах, естественных киллерах, моноцитах и дендритных клетках [1]. Введение препарата приводит к быстрому и глубокому истощению циркулирующих клеток, экспрессирующих CD52, за счет комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и апоптоза [2]. После истощения происходит постепенное восстановление этих клеток с увеличением Th2-CD4+-Т-клеток и снижением провоспалительных Th1-и Th17-клеток и цитокинов [3–5]. В отличие от медленного восстановления Т-клеток более чем у 85% пациентов В-клетки достигают нижней границы нормы к 6-му месяцу после каждого курса терапии алемтузумабом, что может объяснить развитие вторичных гуморальных аутоиммунных нарушений [2].

Эффективность и безопасность двух ежегодных курсов алемтузумаба в дозе 12 мг были оценены в трех рандомизированных прямых сравнительных исследованиях с заслеплением метода оценки у пациентов с активным РС. Сравнение проводилось с интерфероном бета-1а в дозе 44 мкг (ИНФβ-1а), вводимым подкожно 3 раза в неделю. В двух исследованиях принимали участие пациенты, ранее не получавшие ПИТРС (исследование II фазы CAMMS223 и исследование III фазы CARE-MS I), тогда как в исследовании III фазы CARE-MS II участвовали пациенты с субоптимальным ответом на предшествующую терапию ПИТРС [6–8]. Все три прямых сравнительных исследования продемонстрировали преимущество алемтузумаба при сравнении с ИНФβ-1а как в снижении частоты обострений, увеличении доли пациентов без обострений, так и в снижении активности заболевания по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8–10]. Долгосрочная эффективность и безопасность алемтузумаба продолжает изучаться в открытом расширенном исследовании TOPAZ [12, 13]. В настоящее время доступны данные по эффективности и безопасности алемтузумаба на протяжении более 10 лет. В дополнение к привычным конечным точкам (частота обострений, МРТ-критерии) терапия алемтузумабом способствует уменьшению выраженности неврологического дефицита по шкале EDSS и снижению потенциального риска перехода заболевания во вторично-прогрессирующую фазу болезни [14, 15], что может оказать положительное влияние на долгосрочный прогноз, а также замедлению скорости потери объема головного мозга (ПОГМ) [16], коррелирующей с когнитивной дисфункцией и инвалидизацией [17, 18]. Безусловно, важными преимуществами терапии алемтузумабом является возможность достичь подобных результатов после двух лечебных циклов при отсутствии повторного введения препарата. Эта относительная «свобода от терапии» вместе с длительным клиническим улучшением или стабильностью, а также строгий контроль безопасности могут представлять собой сдвиг в стандарте, по которому оценивается терапевтическая эффективность.

Все ПИТРС обладают побочными эффектами. Соображения о потенциальных преимуществах терапии алемтузумабом должны быть сбалансированы потенциальными рисками. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, связанными с лечением алемтузумабом, являются инфузионные реакции, инфекции и вторичные аутоиммунные состояния [12, 13, 16, 19, 20]. Подобные риски достаточно изучены и управляемы при раннем выявлении и соблюдении мониторинга безопасности. Наблюдение на протяжении 10 лет за участниками трех исследований алемтузумаба подтвердило, что риск аутоиммунных нежелательных реакций существенно снижается на 4-м году наблюдения после последней инфузии препарата. Данное наблюдение подтверждает обоснованность временных рамок программы мониторинга безопасности (4 года после последней дозы алемтузумаба, т. е. минимум 5 лет у пациентов, которым требуется только два курса алемтузумаба). Тем не менее в пострегистрационной клинической практике появляется дополнительная информация о безопасности алемтузумаба, которая требует настороженности и подготовленности врача, проводящего лечение и наблюдение за пациентом после проведенных лечебных циклов.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЕМТУЗУМАБА В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Несмотря на то что более 1400 пациентов прошли лечение алемтузумабом в контролируемых КИ, данные об использовании алемтузумаба и результатах лечения в условиях рутинной клинической практики предоставляют ценную дополнительную информацию об эффективности и безопасности этого средства в реальном мире. Данные «реальной практики» на сегодняшний день ограниченны, поскольку постмаркетинговое применение препарата начато только 5 лет назад в Европе и 4 года назад в США.

В ретроспективном анализе эффективности и безопасности терапии алемтузумабом у 19 пациентов с ремитирующим РС (РРС) в Корее были продемонстрированы следующие результаты: у 16 (84,2%) пациентов не наблюдалось прогрессирования инвалидизации, у 11 (57,9%) пациентов отсутствовали новые/увеличенные Т2-гиперинтенсивные очаги и у 13 (68,4%) – контрастируемые очаги на МРТ [21]. Критериям NEDA соответствовали 10 (52,6%) пациентов при среднем времени наблюдения 1,5 ± 0,4 года. У 89,5% пациентов наблюдались инфузионные реакции. У одного пациента с гипотиреозом в анамнезе развился рак щитовидной железы. Авторы данной работы продемонстрировали среднее изменение уровня EDSS (-0,08), показатель отсутствия 6-месячного подтвержденного прогрессирования (84,2%) и частоту подтвержденного 6-месячного прогрессирования (15,8%), которые были сопоставимы с соответствующими результатами в исследовании CARE-MS II (-0,17, 92 и 22% соответственно) [22].

Два центра в Австралии провели анализ эффективности и безопасности алемтузумаба у 104 пациентов с РРС [23]. Средний возраст пациентов перед первым лечебным циклом составлял 38 (17–55) лет, что несколько превышает возраст участников рандомизированных исследований алемтузумаба. Средняя продолжительность заболевания составила 8,4 (±7,0) года, что больше, чем в CARE-MS I и CARE-MS II исследованиях (2,1 и 4,5 года соответственно) [7, 8]. Медиана числа предшествующих обострений была равна 3 (1–12) с одним обострением (0–3) в последние 2 года до начала терапии алемтузумабом. Медианное число предшествующих ПИТРС составило 1,5, а средняя длительность наблюдения – 20 (1–35) месяцев. Средний уровень инвалидизации по шкале EDSS на момент начала лечения алемтузумабом был равен 2,0 балла (0–7), а на последнем осмотре – 1,5 балла (0–7). В итоге у 24/104 (23%) состояние улучшилось, у 61/104 (58%) оставалось стабильным и у 9/104 (9%) ухудшилось. Аутоиммунные побочные явления наблюдались у 18/104 (17%), при этом наиболее распространенными были аутоиммунные заболевания щитовидной железы (у 13/104 (13%)) [23].

Поскольку в 2 исследованиях алемтузумаба принимали участие пациенты, ранее не получавшие ПИТРС, то наибольший интерес представляет анализ наблюдательных исследований, в которых пациенты получали ПИТРС, особенно такие препараты, как натализумаб, финголимод или митоксантрон, и были переведены на алемтузумаб.

Интересными представляются результаты ретроспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Италии [24]. В анализ были включены данные о 40 пациентах с РРС, которым было проведено два лечебных цикла алемтузумаба (первый цикл – 12 мг/сут 5 дней и второй цикл – 12 мг/сут 3 дня) в рамках программы «раннего доступа» до регистрации препарата регуляторным агентством Италии при условии отсутствия альтернативной терапии. Исследование проводилось 21 территориальным центром РС. Наблюдательный период составил 36 месяцев после первого введения алемтузумаба и включал осмотры невролога и оценку состояния по шкале EDSS каждые 3 месяца, МРТ головного и спинного мозга каждые 6 месяцев по стандартизованному протоколу. Медианное число предыдущих ПИТРС в анализируемой группе составило 4 (0–8), включая бета-интерфероны, натализумаб, финголимод, глатирамера ацетат, митоксантрон, циклофосфамид, диметилфумарат, ритуксимаб и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (АСКТ). Последними ПИТРС, полученными пациентами, были финголимод (n = 15), натализумаб (n = 13), циклофосфамид (n = 4), диметилфумарат (n = 3), АСКТ (n = 1), глатирамера ацетат (n = 1), ритуксимаб (n = 1), ИНФβ-1б подкожно (n = 1). Основной причиной прекращения предшествующей терапии ПИТРС и последующего введения алемтузумаба были: активность заболевания (n = 26), проблемы безопасности из-за потенциального риска развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, серопозитивных к вирусу Джона Каннингема (JCV) (n = 9), побочные явления на финголимоде (n = 2), развитие антител к натализумабу (n = 1), отсутствие возможности продолжать вливания ритуксимаба вне инструкции (off-label) (n = 1). Медиана времени от прекращения терапии последним ПИТРС до начала лечения алемтузумабом составила 3 (0–48) месяца. Только одна 30-летняя пациентка не получала ранее ПИТРС, но на протяжении 14 месяцев после начала РС у нее развилось 3 обострения с остаточным неврологическим дефицитом и уровнем инвалидизации по шкале EDSS, равным 2,5 балла. Еще одна 25-летняя пациентка была пролечена алемтузумабом через 10 месяцев после АСКТ, поскольку она перенесла тяжелое обострение с признаками активности на МРТ. Мониторинг безопасности проводился согласно инструкции к препарату ежемесячно. Конечными точками были приняты: доля пациентов, удовлетворяющая критериям NEDA-3 (no evidence of disease activity – отсутствие признаков активности болезни), а также стойкое снижение степени инвалидизации. Согласно результатам исследования к 36-му месяцу наблюдения 18 (45%) пациентов соответствовали критериям NEDA-3, у 30 (75%) пациентов не развилось обострений, у 33 (82,5%) пациентов отмечалась стабилизация неврологического статуса и у 25 (62,5%) пациентов не наблюдалось активности заболевания по данным МРТ. Авторы публикации отметили, что после терапии алемтузумабом наблюдалось резкое снижение средней частоты обострений (-96%) и среднего числа контрастируемых очагов (-99%) в течение 36-месячного наблюдения (значения p<0,0001). Кроме того, к 36-му месяцу наблюдения было отмечено значительное снижение медианы EDSS от исходного уровня (p<0,0001), более выраженное на 12-м месяце. У 11 (27,5%) пациентов наблюдалось устойчивое снижение степени инвалидизации на 36-м месяце. Через четыре месяца после первого курса алемтузумаба у пациентки с АСКТ в анамнезе произошло обострение и на МРТ, через 6 месяцев был выявлен один новый контрастируемый очаг, однако после этого события не было зареги-

стрировано ни дальнейших обострений, ни проявлений активности заболевания на МРТ, и уровень ее инвалидизации оставался стабильным на уровне EDSS = 6,0 в течение 36-месячного периода наблюдения. Перед каждым введением алемтузумаба обязательно проводилась премедикация стероидами, антигистаминными и жаропонижающими препаратами, однако почти у всех пациентов (38/40) развилась хотя бы одна инфузионная реакция в виде кожной сыпи, головной боли, лихорадки, тошноты, миалгии, астении, брадикардии или гипотензии. Все эти побочные эффекты оценивались как умеренные, с быстрым разрешением после замедления скорости введения алемтузумаба или приема дополнительных доз парацетамола, стероидов или антигистаминных препаратов.

Еще в одном открытом наблюдательном исследовании, проведенном в региональном центре РС на Сардинии, приняли участие 90 пациентов либо с агрессивным течением заболевания, либо с высоким риском ПМЛ в случае терапии натализумабом согласно программе стратификации риска, рекомендованной Европейским медицинским агентством (EMA) [25–26]. Только 7 из пролеченных алемтузумабом пациентов не получали ранее ПИТРС, тогда как другие получали терифлуномид (n = 4), глатирамера ацетат (n = 5), финголимод (n = 20), ИНФβ (n = 10), митоксантрон (n = 1), диметилфумарат (n = 14), натализумаб (n = 29). Большинство пациентов получили только 2 лечебных цикла алемтузумаба, в то время как 6 пациентам был проведен один дополнительный цикл из трех инфузий и одному пациенту было проведено в общей сложности 4 лечебных цикла в период с 2009 по 2018 г. [26]. За время наблюдения примерно у 75% пациентов не было зафиксировано обострений заболевания, что сопоставимо с результатами клинических исследований CARE-MS I и CARE-MS II (78 и 65% соответственно) [7, 8], а также описанного выше исследования Prosperini L. с соавт. [24]. Большая часть обострений развивалась между первым и вторым курсами алемтузумаба, что не было расценено как неэффективность терапии, поскольку полным считается проведение двух лечебных циклов инфузий. Лишь в двух случаях клиническая реактивация после второго цикла была особенно серьезной, сопровождалась признаками МРТ-активности, что послужило основанием считать терапию неэффективной. К сожалению, только у половины пациентов удалось проанализировать клинические и радиологические данные на протяжении не менее 2 лет наблюдения. В этой подгруппе пациентов авторы исследования не обнаружили признаков активности заболевания (NEDA-3) примерно у 44% пациентов, что было несколько выше, чем в исследованиях CARE-MS I и II (39 и 32% соответственно) [7, 8].

Недавно Wiendl H. с соавт. предложили классификацию пациентов по ответу на терапию алемтузумабом [27]. Тип 1 был определен как наилучший сценарий с длительным и полным ответом после первого цикла алемтузумаба; тип 2 – как полный, но преходящий ответ, без реактивации после первого курса, но с активностью заболевания после первого курса и возможной необходимостью повторного введения алемтузумаба; тип 3 – как неполный ранний ответ с реактивацией РС между двумя циклами и стабилизацией после завершения лечения; тип 4 – как наихудший сценарий, состоящий из первичного отсутствия ответа как после первого курса, так и после второго курса. В проанализированной когорте пациентов, наблюдавшихся на Сардинии, авторы работы классифицировали 51 пациента (56,7%) как тип 1; 9 пациентов (10%) – как тип 2; 24 (26,7%) пациента – как тип 3 и 6 (6,6%) пациентов как тип 4. Два пациента, выбывшие из исследования, не могли быть классифицированы в соответствии с одним из типов ответа [26].

Подобно исследованиям CARE-MS I и II, в которых 90–97% пациентов испытывали инфузионные реакции, у пациентов в исследуемой когорте также часто появлялась сыпь, отмечались лихорадка, головная боль или озноб во время инфузий. Интересно, что у 10 пациентов был диагностирован пневмонит во время инфузий алемтузумаба, которые пришлось прервать из-за нежелательной реакции. У одной пациентки, ранее не получавшей ПИТРС, пневмонит развился после двух инфузий препарата во время первого цикла, и она завершила лечение после разрешения пневмонита. В остальных девяти случаях пневмонит развился после по крайней мере трех инфузий первого лечебного цикла или после двух инфузий второго цикла. В подобных ситуациях инфузии не были возобновлены по решению лечащего невролога. Пациенты с пневмонитами на первом курсе прошли второй курс в соответствии с протоколом, и только у одной пациентки был второй эпизод. К сожалению, отсутствие специальных диагностических инструментов затрудняет выяснение причин подобной нежелательной реакции, однако высказывается предположение о цитокин-опосредованной этиологии [28]. Подобное наблюдение с развитием пневмонита, возникшего через один месяц после первого лечебного цикла алемтузумаба, недавно описано у 51-летней пациентки из Великобритании [29].

В другом проспективном исследовании приняли участие 100 пациентов с РРС, наблюдение за которыми проводилось с 2000 по 2016 г. в трех центрах РС Великобритании [30]. Показанием для проведения терапии было агрессивное течение заболевания, характеризующееся высокой частотой обострений, радиологическими признаками активности, быстронарастающей инвалидизацией, ранней моторной, мозжечковой или когнитивной дисфункцией или сочетанием этих факторов. Большинство пациентов (79%) наблюдались в течение 2–10 лет, при этом небольшая доля – на протяжении менее двух (9%) и более десяти (12%) лет соответственно. По крайней мере 27% пациентов получали один ПИТРС до назначения алемтузумаба: Авонекс (n = 4), Азатиоприн (n = 2), Бетаферон (n = 5), Копаксон (n = 5), Экставию (n = 1), Метотрексат (n = 1), Мофетила микофенолат (n = 2), Натализумаб (n = 3) и Ребиф (n = 18). Среднее время наблюдения за пациентами составило 6,1 года (1–13 лет). 28% пациентов получили три лечебных цикла, 11% – четыре цикла и один пациент – пять циклов. 7 пациентов

получили только один лечебный цикл в связи с наиболее распространенными опасениями, связанными с соблюдением мониторинга безопасности (n = 2), развитием предраковой коморбидности (n = 1) или тяжелыми инфузионными реакциями (n = 3). Результаты исследования показали, что среднегодовая частота обострений после лечебных циклов снизилась с 2,1 до 0,2 (p<0,0001) и сохранялась на протяжении восьми лет наблюдения. Среднее изменение балла по шкале EDSS составило +0,14. У 47 пациентов развились вторичные аутоиммунные состояния, наибольшую долю которых составила аутоиммунная патология щитовидной железы (35%) [31].

Безусловно, сложным бывает решение о проведении терапии алемтузумабом у пациентов, ранее получавших митоксантрон с известным профилем токсичности. Во Франции было проведено наблюдательное проспективное исследование эффективности и безопасности алемтузумаба у 16 пациентов с агрессивным течение РС, ранее получавших митоксантрон [31]. В период с июня 2004 г. по октябрь 2013 г. 13 пациентов получали алемтузумаб в дозе 20 мг/сут и трое пациентов в дозе 12 мг/сут в течение 5 дней (препарат применялся вне инструкции (off-label)). Средний период наблюдения составил 6,2 года (1–10). В исследование было включено 8 пациентов с РРС и 8 пациентов с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС). За 12 месяцев до алемтузумаба среднегодовая частота обострений составила 0,75 у пациентов с ВПРС и 3,14 – у пациентов с РРС. Четверо пациентов с субоптимальным ответом получали алемтузумаб во время курсовой терапии митоксантроном и 12 пациентов – через 17,8 года после курса митоксантрона. Из 8 пациентов с ВПРС у двоих не наблюдалось активности заболевания до последнего посещения (4,7 и 8 лет), у 5 пациентов неврологический статус улучшился или стабилизировался, но только временно, а у одного пациента ухудшился. Из 8 пациентов с РРС состояние одного пациента оставалось стабильным до последнего визита (8,7 года), несмотря на 1 обострение и активность на МРТ на 18-м месяце наблюдения, у 7 пациентов состояние улучшилось (отмечалось снижение степени инвалидизации на 1–4 балла по шкале EDSS) [31]. Новых сигналов по безопасности алемтузумаба в ходе наблюдения за пациентами получено не было.

В другой наблюдаемой когорте из 250 пациентов, получавших алемтузумаб в центре РС в США, промежуточный анализ данных показал, что в течение 4–12-месячного наблюдения было отмечено значимое отсутствие клинического ухудшения состояния пациентов [32]. Большинство пациентов этой когорты (n = 200) до начала лечения алемтузумабом получали натализумаб. В течение 6 месяцев после прекращения терапии натализумабом и начала лечебного цикла алемтузумабом ни у одного из пациентов не развилось обострение, уровень инвалидизации по шкале EDSS снизился у 69/162 (43%) пациентов и увеличился у 2/162 (1%). Ни одного случая ПМЛ зарегистрировано не было. Инфузионные реакции носили общий системный характер и, как правило, протекали мягко. По мнению авторов публикации, вероятно, алемтузумаб помог избежать активации заболевания [32].

Интересными также представляются результаты ретроспективного анализа клинических и радиологических данных 50 пациентов с РРС, получавших алемтузумаб после терапии финголимодом [33]. Данные были получены из девяти крупных немецких центров РС с 2013 по 2016 г. и проанализированы с использованием описательной статистики. Пациенты с длительностью заболевания 12,9 года и медианой балла EDSS, равной 3,0, исходно перешли на алемтузумаб после 68 недель лечения финголимодом. Основанием для смены терапии послужила сохраняющаяся активность заболевания. Ранее, до терапии финголимодом, 54% пациентов получали натализумаб, терапия которым была завершена в связи с высоким риском ПМЛ. Таким образом, в данном исследовании принимали участие пациенты с высокоактивным РС. После проведения терапии алемтузумабом пациенты наблюдались в среднем в течение 64 недель. Среднегодовая частота обострений снизилась с 2,2 в год до 0,34 в следующем году после перехода на алемтузумаб, а балл по шкале EDSS стабилизировался. В подгруппе пациентов (n = 23) динамическое МРТ-обследование продемонстрировало уменьшение числа Т1-контрастируемых очагов (4,47 против 0,26) и новых/увеличивающихся Т2-очагов (5,8 против 0,27) после коррекции лечения. Как и ожидалось, по опубликованным данным по безопасности алемтузумаба, вторичные аутоиммунные состояния развились у 2 из 50 пациентов. У одного пациента развились летальная некротизирующая лейкоэнцефалопатия и гемолитическая анемия [33].

Таким образом, терапия алемтузумабом является эффективным инструментом контроля над активностью и прогрессированием заболевания, особенно при раннем назначении терапии. Тем не менее для большей осведомленности неврологов о возможных осложнениях проводимой терапии и причинах их развития необходимы публикации результатов когортных исследований, в которых осуществляются сбор и анализ данных рутинной клинической практики.

Поступила/Received 22.04.2019
GZEA.LEMT.19.05.0230

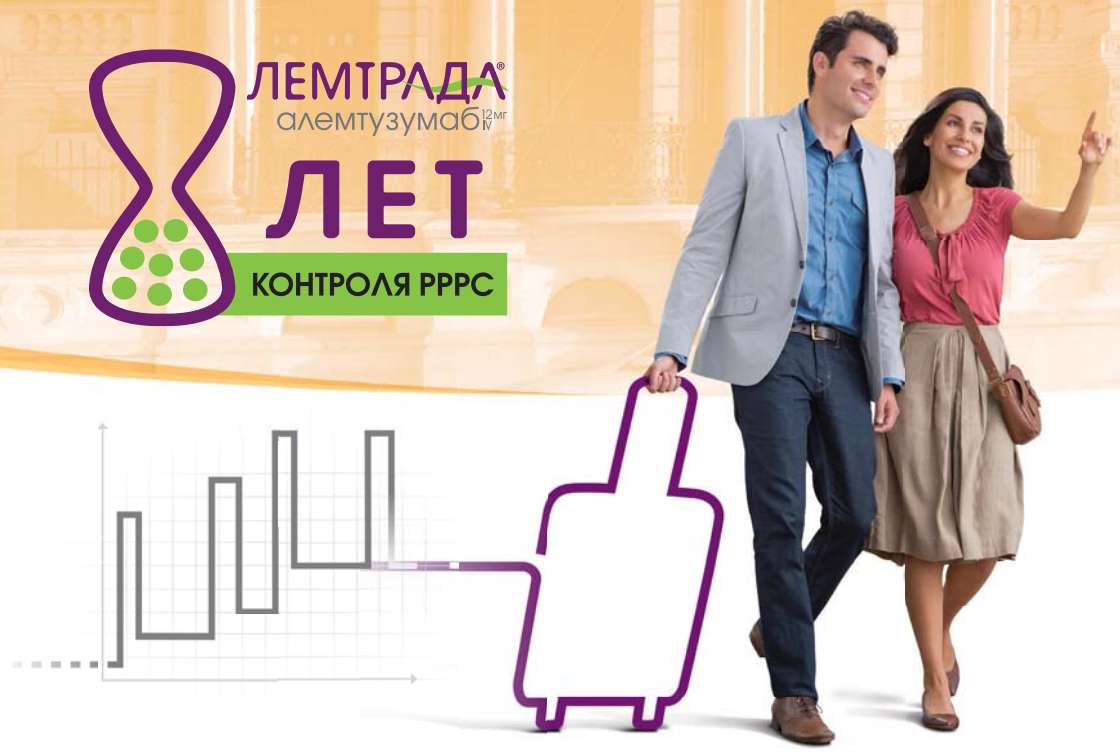
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bielekova B., Becker B.L. Monoclonal antibodies in MS: mechanisms of action. *Neurology.* 2010;74(Suppl 1):S31-S40. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c97ed3.
2. Thompson S.A., Jones J.L., Cox A.L. et al. B-cell reconstitution and BAFF after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. *J. Clin. Immunol.* 2010;30(1):99-105. doi: 10.1007/s10875-009-9327-3.
3. Cox A.L., Thompson S.A., Jones J.L. et al. Lymphocyte homeostasis following therapeutic lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Eur. J. Immunol.* 2005;35(11):3332-42. doi: 10.1002/eji.200535075.
4. Ruck T., Afzali A.M., Lukat K.F. et al. ALAIN01 – Alemtuzumab in autoimmune inflammatory neurodegeneration: mechanisms of action and neuroprotective potential. *BMC Neurology.* 2016;14:34. doi: 10.1186/s12883-016-0556-9.
5. Hu Y., Turner M.J., Shields J., et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab

## АКТИВНЫЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ ИЛИ АКТИВНАЯ ЖИЗНЬ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ?[1]

ЛЕМТРАДА®
алемтузумаб 12 мг/мл

# 8 ЛЕТ
КОНТРОЛЯ РРРС



**8 инфузий – 8 лет контроля** над рассеянным склерозом[2,3]

**8 лет управляемого профиля безопасности**[2,3]

**Снижение скорости атрофии** головного мозга **до нормальных значений** в течение **8 лет** терапии препаратом Лемтрада®[2,3]

**РРРС** – рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз. **1.** Резолюция Совета Экспертов секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов и Исполкома РОКИРС. URL: http://www.ructrims.org/files/ructrims_org_ resolution.pdf. **2.** Comi G. et al. ECTRIMS 2018, P1235. **3.** Singer B. et al. ECTRIMS 2018, P913.

**Торговое наименование препарата:** Лемтрада®. **Международное непатентованное наименование:** алемтузумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа:** селективный иммунодепрессант. **Код АТХ:** L04AA34. **Показания к применению.** Препарат Лемтрада® показан для лечения взрослых пациентов с активным рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (РРРС), т.е. перенесших два или более обострения в течение последних двух лет. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к алемтузумабу или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата; ВИЧ–инфекция; пациенты с тяжелым активным инфекционным заболеванием до достижения полного контроля над течением заболевания; возраст до 18 лет. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность. Данные о применении препарата Лемтрада® для лечения беременных женщин с рассеянным склерозом ограничены. Препарат Лемтрада® можно применять во время беременности, только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск для плода. В исследованиях на животных было выявлено токсическое действие на репродуктивную функцию. Неизвестно, способен ли алемтузумаб оказывать вредное воздействие на плод при его введении беременной женщине или негативно влиять на репродуктивную функцию. Женщины детородного потенциала должны использовать надёжные методы контрацепции во время лечения препаратом Лемтрада® и в течение 4 месяцев после последней инфузии препарата Лемтрада®. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли алемтузумаб в грудное молоко у человека. Однако нельзя исключить наличие риска для ребенка, получающего грудное молоко. Таким образом, грудное вскармливание должно быть прекращено на протяжении всего курса лечения препаратом Лемтрада®, а также в течение 4 месяцев после проведения последней инфузии в рамках любого курса лечения. При этом польза от передачи иммунитета через грудное молоко может превосходить риски от возможного попадания алемтузумаба в организм ребенка. **Способ применения и дозы.** Премедикация. Пациентам необходимо проводить премедикацию кортикостероидами непосредственно перед введением препарата Лемтрада® в каждые первые 3 дня каждого курса лечения. В ходе клинических исследований премедикацию пациентам проводили с помощью 1000 мг метилпреднизолона, который вводили в каждый из первых 3 дней каждого курса лечения препаратом Лемтрада®. Кроме того, дополнительно, можно рассмотреть вопрос о проведении перед введением препарата Лемтрада® премедикации антигистаминными средствами и/или антипиретиками (жаропонижающими средствами). У всех пациентов необходимо применять пероральные средства для профилактики герпеса, начиная их применение в первый день каждого курса лечения и продолжая в течение как минимум 1 месяца после лечения препаратом Лемтрада®. При проведении клинических исследований пациенты принимали ацикловир в дозе 200 мг 2 раза в сутки или эквивалент. Режим дозирования. Рекомендованная дозировка препарата Лемтрада® – 12 мг в сутки в виде внутривенной инфузии 2-х или более курсов. Первый курс терапии: 12 мг в сутки в течение 5 последовательных дней (общая доза – 60 мг). Второй курс терапии: 12 мг в сутки в течение 3-х последовательных дней (общая доза – 36 мг). Проводится через 12 месяцев после первого курса терапии. Более длительный перерыв между курсами инфузий не изучался. Может быть рассмотрен вопрос назначения до 2-х дополнительных курсов лечения в случае необходимости у пациентов с рассеянным склерозом (РС) в период активного течения заболевания, которое определяется по клиническим или рентгенологическим признакам. Третий или четвертый курс терапии: по 12 мг/сут в течение 3 дней подряд (общая доза 36 мг), назначаются не ранее чем через 12 месяцев после предыдущего курса лечения. Пропущенные дозы не следует вводить в один и тот же день с введением запланированных доз. **Побочное действие.** Наиболее важными нежелательными реакциями были: аутоиммунные заболевания (нарушения функции щитовидной железы, иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), нефропатии, цитопении), инфузионные реакции и инфекционные заболевания. У пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада®, отмечались случаи развития листериоза/листериозного менингита. Продолжительность повышенного риска возникновения листериозного менингита неясна, хотя обычно такие случаи возникали в течение одного месяца после инфузии препарата Лемтрада®. Без надлежащего лечения листериозной инфекции, она может привести к тяжелым осложнениям или летальному исходу. Для снижения данного риска, пациенты, получающие препарат Лемтрада®, должны избегать употребления в пищу сырого и недостаточно термически обработанного мяса, сыров мягких сортов и непастеризованной молочной продукции как минимум за 2 недели до, во время и в течение одного месяца после лечения препаратом Лемтрада®. Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 20 % пациентов) были сыпь, головная боль, лихорадка и инфекции дыхательных путей. Частота оценивалась согласно следующим условным обозначениям: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 и < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 и ≤ 1/100), частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным частоту встречаемости нежелательной реакции). Инфекции и инвазии. Очень часто: инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, инфекции герпес вируса1. Часто: инфекции Herpes zoster2, инфекции нижних дыхательных путей, гастроэнтерит, кандидоз ротовой полости, вульвовагинальный кандидоз, грипп, ушные инфекции, пневмония, вагинальные инфекции, инфекции зубов. Частота неизвестна: листериоз/листериозный менингит. Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы).Часто: папиллома кожи. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Очень часто: лимфопения, лейкопения. Часто: лимфаденопатия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, снижение гематокрита, обусловленное анемией, лейкоцитоз. Нарушения со стороны иммунной системы. Часто: синдром высвобождения цитокинов, повышенная чувствительность, включая анафилаксию. Нарушения со стороны эндокринной системы. Очень часто: базедова болезнь, гипертиреоз, гипотиреоз. Часто: аутоиммунный тиреоидит, зоб, положительный тест на антитиреоидные антитела. Метаболизм и расстройства питания. Психические расстройства. Часто: бессонница, тревожность, депрессия. Нарушения со стороны нервной системы. Очень часто: головная боль. Часто: обострение РС, головокружение, гипестезия, парестезия, тремор, дисгевзия, мигрень. Нарушения со стороны органа зрения. Часто: конъюнктивит, эндокринная офтальмопатия, нечеткость зрения. Нарушения со стороны органа слуха и равновесия. Часто: вертиго. Нарушения со стороны сердца. Очень часто: тахикардия. Часто: брадикардия, ощущение сердцебиения. Нарушения со стороны сосудов. Очень часто: приливы. Часто: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Часто: одышка, кашель, носовое кровотечение, икота, орофарингеальная боль, астма. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто: тошнота. Часто: боль в животе, рвота, диарея, диспепсия, стоматит. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень часто: крапивница, сыпь, зуд, генерализованная сыпь. Часто: эритема, кровоподтёки, алопеция, повышенное потоотделение, акне, поражение кожи, дерматит. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Часто: миалгия, мышечная слабость, артралгия, боли в спине, боль в конечностях, мышечные спазмы, боль в шее, костно-мышечные боли. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто: протеинурия, гематурия. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы. Часто: меноррагия, нерегулярные менструации. Общие нарушения и нарушения в месте введения. Очень часто: пирексия (повышение температуры тела), упадок сил, озноб. Часто: дискомфорт в грудной клетке, боль, периферический отек, астения, гриппоподобное состояние, общий дискомфорт (чувство общего недомогания), боль в месте внутривенного введения препарата. Лабораторные и инструментальные данные. Часто: увеличение креатинина крови. Травмы, отравления и процедурные осложнения. Часто: контузия, связанные и инфузией реакции. Полный перечень возможных побочных реакций приведен в инструкции по медицинскому применению. **Фирма-производитель** (выпускающий контроль качества). 1) Джензайм Лтд., Великобритания. Genzyme Ltd., United Kingdom. 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, United Kingdom. 2) Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия. Genzyme Ireland Limited, Ireland. IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland. 3) ЗАО «Санофи-Авентис Восток», Россия 302516, Орловская область, Орловский район, с/п Большекуликовское, ул. Ливенская, д.1. 4) ООО «Нанолек», Россия 612079, Кировская обл., Оричевский район, пгт Левицы, Биомедицинский комплекс «НАНОЛЕК». Производитель готовой лекарственной формы. Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany Birkendorfer Str. 65, 88397 Biberach a.d.R., Germany. Претензии потребителей направлять по адресу в России: АО «Санофи-авентис груп». 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11. Полная информация о препарате Лемтрада® приведена в инструкции по медицинскому применению, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Реклама

**Представительство АО «Санофи-авентис груп», Россия. 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00, факс: +7 (495) 721-14-11. www.sanofi.ru**

GZEA.LEMT.19.04.0165

**Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения. За более подробной информацией обратитесь к полной версии инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.**

SANOFI

in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology.* 2009;128(2):260-70. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03115.x.
6. Coles A.J., Compston D.A., Selmaj K.W., et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N. Engl. J.* Med. 2008;359:1786–1801. doi: 10.1056/NEJMoa0802670.
7. Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L., et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380:1829–1839. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
8. Cohen J.A., Coles A.J., Arnold D.L., et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. L*ancet.* 2012;380:1819–1828. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
9. Coles A.J., Fox E., Vladic A., et. al. Alemtuzumab more effective than interferon β-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology.* 2012; 8(14):1069–1078. doi: 10.1212/WNL.0000000000004354.
10. Havrdova E., Arnold D.L., Cohen J.A., et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology.* 2017;89(11):1107–1116. doi: 10.1212/WNL.0000000000004313.
11. Arnold D.L., Fisher E., Brinar V.V., et al. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon β-1a in MS. *Neurology.* 2016;87(14):1464–1472. doi: 10.1212/WNL.0000000000003169.
12. Coles A.J., Boyko A.N., Cohen J.A., et al. Alemtuzumab provides durable improvements in clinical outcomes in treatment-naive patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis over 6 years in the absence of continuous treatment (CARE-MS I). *Mult. Scler.* 2016;22:P213.
13. Fox E.J., Alroughani R., Brassat D., et al. Efficacy of alemtuzumab is durable over 6 years in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis and an inadequate response to prior therapy in the absence of continuous treatment (CARE-MS II). *Mult. Scler.* 2016;22:P1150.
14. Giovannoni G., Cohen J.A., Coles A.J., et al. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology.* 2016;87(19):1985–1992. doi: 0.1212/WNL.0000000000003319.
15. Horakova D., Boster A., Ziemssen T., et al. Patients who received alemtuzumab in CARE-MS I or II show a low rate of conversion from relapsing-remitting MS to secondary progressive MS through 6 years. *Neurology.* 2017;88(Suppl.16):P4.407.
16. Ziemssen T., Thomas K. Alemtuzumab in long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on clinical trial evidence and data from the real world. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2017;10(10):343–359. doi: 10.1177/1756285617722706.
17. Zivadinov R., Bergsland N., Dolezal O. et al. Evolution of Cortical and Thalamus Atrophy and Disability Progression in Early Relapsing-Remitting MS during 5 Years. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013;34:1931–39. doi: 10.3174/ajnr.A3503.
18. Zivadinov R., Sepcic J., Nasuelli D. Et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2001;70(6):773-80. doi: 10.1136/jnnp.70.6.773.
19. Selmaj K., Habek M., Bass A., et al. Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS is durable over 10 years: follow-up from the CAMMS223 study. *Mult. Scler.* 2016;22:P679.
20. Dayan C., Cuker A., LaGanke C., et al. Autoimmunity in patients treated with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: 6-year follow-up of the CARE-MS studies. *Mult. Scler.* 2016;22:168.
21. Kim H., Lee E.J., Kim S.K., et al. Efficacy and safety of alemtuzumab in Korean multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2019;30: 247–251. doi: 10.1016/j.msard.2019.03.001.
22. Coles A.J., Cohen J.A., Fox E.J., et. al. Alemtuzumab CARE- MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. *Neurology.* 2017;89(11):1117–1126. doi: 10.1212/WNL.0000000000004354.
23. Khalili E., Venning B., Boggild M., et al. 082 Real world experience of treating multiple sclerosis with alemtuzumab. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018;89:A33. doi: 10.1136/jnnp-2018-ANZAN.81.
24. Prosperini L., Annovazzi P., Boffa L. et al. No evidence of disease activity (NEDA-3) and disability improvement after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a 36-month real-world study. *J. Neurol.* 2018;265:2851. doi: 10.1007/s00415-018-9070-x.
25. EMA. (European Medicines Agency). EMA confirms recommendations to minimize risk of brain infection PML with Tysabri. 2016.
26. Frau J., Coghe G., Lorefice L. et al. Efficacy and safety of alemtuzumab in a real-life cohort of patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2019. doi: 10.1007/s00415-019-09272-6.
27. Wiendl H., Calabresi P.A., Meuth S.G. Defining response profiles after alemtuzumab: rare paradoxical disease exacerbation. *Neurology.* 2018;90(7):309–311. doi: 10.1212/WNL.0000000000004969.
28. Blasco M.R., Ramos A., Malo C.G., et al. Acute pneumonitis and pericarditis related to alemtuzumab therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2017;264(1):168–169. doi: 10.1007/s00415-016-8306-x.
29. Whiteside D., Barth S., Datta A., et al. Pneumonitis secondary to alemtuzumab in a patient with multiple sclerosis – A non-infectious cause of breathlessness. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2018;22:139–140. doi: 10.1016/j.msard.2018.04.002.
30. Willis M.D., Harding K.E., Pickersgill T.P., et al. Alemtuzumab for multiple sclerosis: Long term follow-up in a multi-centre cohort. *Multiple Sclerosis Journal.* 2016;22(9):1215–1223. doi: 10.1177/1352458515614092.
31. Le Page E., Deburghgraeve V., Lester MA. et al. Alemtuzumab as rescue therapy in a cohort of 16 aggressive multiple sclerosis patients previously treated by Mitoxantrone: an observational study. *J. Neurol.* 2015;262(4):1024-34. doi: doi: 10.1007/s00415-015-7653-3.
32. La Ganke C., Adcock A. Clinical outcomes of 200 multiple sclerosis patients switching from natalizumab to alemtuzumab in a single United States MS center. *Neurology.* 2016;86:P3.117.
33. Huhn K., Bayas A., Doerck S., et al. Alemtuzumab as rescue therapy in a cohort of 50 relapsing–remitting MS patients with breakthrough disease on fingolimod: a multicenter observational study. *J. Neurol.* 2018;265(7):1521-1527.

XIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
ЛУЧЕВЫХ ДИАГНОСТОВ И ТЕРАПЕВТОВ

# РАДИОЛОГИЯ – 2019

**28 — 30 мая**

## Дорогие коллеги, друзья!

На Конгрессе "Радиология - 2019" по рекомендации избранного Президента профессора Н.В. Нуднова, будет уделено внимание важным вопросам скрининга. Это важный вопрос в структуре оказания медицинской помощи населению.

Как обычно, в 2019 году, будут представлены и другие направления современной диагностики заболеваний и повреждений разных органов и тканей (сердца, сосудов, органов мочеполовой, нервной и пищеварительной систем и др.).

Мы продолжим развивать мастер-классы и школы по наиболее актуальным разделам диагностики и малоинвазивного лечения.

Для участия в конгрессе приглашены более 10 ведущих иностранных специалистов: Хэдвиг ХРИЧАК-МАРГУЛИС, Кристиан ХЕРОЛЬД, Терухито МОЧИЗУКИ, Милослав РОЧЕК и другие.

До встречи на конгрессе «Радиология - 2019»!

Академик РАН,
**Терновой С.К.**

В РАМКАХ
XI Всероссийского
научно-образовательного форума
с международным участием
«Медицинская Диагностика – 2019»

www.mediexpo.ru

www.radiology-congress.ru

## ОРГАНИЗАТОРЫ

Сеченовский Университет · НМИРЦ · МОНИКИ · Радиология Radiologia.ru · Российская ассоциация маммологов

## По вопросам участия в научной программе:

Оргкомитет национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2019» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Кафедра лучевой диагностики и терапии

**г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6/1**

Тел. +7 (499) 248-77-91
+7 (499) 248-75-07

E-mail: radiolog@inbox.ru

Более подробная информация и регистрация на сайтах:

**www.radiology-congress.ru, www.mediexpo.ru**

**МЕДИ Экспо**

**Конгресс-оператор:**
**ООО «МЕДИ Экспо»**
**Тел.: +7 (495) 721-88-66**

**г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо», 3-й павильон, 4-й этаж, зал №20**

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-64-71

# Долгосрочные результаты терапии рассеянного склероза окрелизумабом:

## КЛИНИЧЕСКАЯ И МРТ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

**Д.Л. КЛАБУКОВА[1], М.В. ДАВЫДОВСКАЯ[1,2]**

[1] Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»: 121096, Россия, г. Москва, ул. Минская, д. 12, корп. 2

[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:*

**Клабукова Дарья Леонидовна –** к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(916) 916-54-34; e-mail: daria.klabukova@gmail.com

**Давыдовская Мария Вафаевна –** заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»; д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(915) 362-78-33; e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

РЕЗЮМЕ

**Окрелизумаб (Окревус®) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против CD20, одобренное для лечения взрослых с рецидивирующим рассеянным склерозом (РРС) и первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС). В статье представлены данные о клинической и МРТ-эффективности и профиле безопасности препарата окрелизумаб при долгосрочном применении у пациентов с РС различных форм течения. Проведен поиск, систематизация и анализ накопленных данных клинических исследований и реальной клинической практики. По результатам пятилетнего наблюдения при терапии окрелизумабом продемонстрировано значительное и клинически значимое преимущество в снижении прогрессирования заболевания у пациентов с ППРС. У пациентов с РРС после 5 лет лечения окрелизумабом отмечено снижение доли больных с прогрессированием заболевания и степени атрофии головного мозга, а также более частое достижение статуса отсутствия активности заболевания (NEDA) по сравнению с пациентами с отсроченным на 2 года началом лечения окрелизумабом. Профиль безопасности препарата соответствует результатам, полученным в контролируемых периодах клинических исследований.**

*Ключевые слова:* *окрелизумаб, рассеянный склероз, эффективность, безопасность, долгосрочные результаты*

*Для цитирования:* Клабукова Д.Л., Давыдовская М.В. Долгосрочные результаты терапии рассеянного склероза окрелизумабом: клиническая и МРТ-эффективность и профиль безопасности. *Медицинский совет.* 2019; 9: 64-71. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-64-71.

*Конфликт интересов:* авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Ocrelizumab therapy and long-term outcomes in multiple sclerosis:

## CLINICAL AND MRI-EFFICACY AND SAFETY PROFILE

**Daria L. KLABUKOVA[1], Maria B. DAVYDOVSKAYA[1,2]**

[1] State Budgetary Institution of the city of Moscow «Scientific and Practical Center for Clinical Research and Medical Technology Assessment of Moscow Healthcare Department»: 121096, Russia, Moscow, Minskaya St., 12, Bldg. 2

[2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

*Author credentials:*

**Klabukova Daria Leonidovna –** Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, State Budgetary Institution of the city of Moscow «Scientific and Practical Center for Clinical Research and Medical Technology Assessment of Moscow Healthcare Department»; tel.: +7(916) 916-54-34; e-mail: daria.klabukova@gmail.com

**Davydovskaya Maria Vafaevna –** Deputy Director for Research, State Budgetary Institution of the city of Moscow «Scientific and Practical Center for Clinical Research and Medical Technology Assessment of Moscow Healthcare Department»; Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Chair for Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, 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(915) 362-78-33; e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

ABSTRACT

**Ocrelizumab (Ocrevus®) is a humanized anti-CD20 monoclonal antibody approved for the treatment of adults with relapsing multiple sclerosis (RMS) and primary progressive multiple sclerosis (PPMS). The article presents data on the clinical and MRI efficacy and safety profile of ocrelizumab for the long-term use in patients with MS of various forms of the course. The authors performed the search, systematization and analysis of the pooled data of clinical studies and real clinical practice. Five-year follow-up of ocrelizumab therapy showed a compelling and clinically significant advantage in reducing the disease progression in patients with PPMS. After five-year ocrelizumab therapy in patients with PPMS, the study showed a reduction of the proportion of patients with disease progression and degree of brain atrophy, and more frequent achievement of the disease inactivity status (NEDA) as compared to patients with two- year delayed initiation of ocrelizumab therapy. The safety profile of the drug corresponds to the results obtained in the controlled periods of clinical trials.**

*Keywords:* *ocrelizumab, multiple sclerosis, efficacy, safety, long-term outcomes*

*For citing:* Klabukova D.L., Davydovskaya M.B. Ocrelizumab therapy and long-term outcomes in multiple sclerosis: clinical and MRI-efficacy and safety profile. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 64-71. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-64-71.

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



## ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) является иммуноопосредованным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), которое характеризуется воспалением, демиелинизацией и повреждением аксонов [1]. Данное заболевание может дебютировать с фазы с чередующимися обострениями и ремиссиями, называемой «ремитирующий РС», которая у более 50% пациентов спустя 10–15 лет переходит в фазу с непрерывным прогрессированием инвалидности (отражает прогрессирование заболевания – ПЗ), называемую вторично-прогрессирующей (ВПРС). Их принято объединять единым понятием «рецидивирующий РС» (РРС), или РС с обострениями. В 10–15% случаев заболевание может начинаться и непосредственно с фазы без рецидивов, с постоянным и, как правило, стремительным нарастанием инвалидности, называемой «первичный прогрессирующий РС» (ППРС) [2].

По современным оценкам, в мире около 2,3 млн человек страдают от РС, из них около 200 тыс. – в России [3, 4]. При этом РС является наиболее распространенным воспалительным заболеванием ЦНС, поражающим молодых трудоспособных людей, а его хроническое прогрессирование связано со значительными экономическими нагрузками на пациента, семью, систему здравоохранения и общество. Учитывая затраты, связанные с возникновением обострений и увеличением тяжести заболевания, вмешательства (фармакологические или немедикаментозные), направленные на задержку ПЗ, могут помочь уменьшить бремя болезни [5].

Первым лекарственным препаратом, доказавшим свою эффективность в отношении замедления прогрессирования разных форм течения РС, стал Окревус® (МНН окрелизумаб, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария). Окрелизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело – гликозилированный иммуноглобулин (Ig) G1, которое селективно воздействует на CD20-положительные В-клетки посредством механизмов комплемент-зависимой цитотоксичности и антитело-зависимой цитотоксичности, не оказывая влияния на плазматические и стволовые лимфоидные клетки, в которых CD20 не экспрессируется [6, 7]. На основании результатов клинических исследований III фазы препарат был одобрен Управлением по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) в марте 2017 г. для применения у пациентов с рецидивирующими формами РС и ППРС [8–10]. В январе 2018 г. окрелизумаб был одобрен Европейским медицинским агентством (EMA) для лечения РС у взрослых пациентов [11]. В РФ препарат был зарегистрирован в октябре 2017 г. для лечения взрослых пациентов с теми же показаниями (дата регистрации – 20.10.2017, номер регистрационного удостоверения – ЛП-004503) [6]. Согласно распоряжению Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2019 г. [12].

За последние несколько лет после выхода окрелизумаба на рынки стран Северной Америки, ЕС, России накоплены новые данные открытых расширенных фаз клинических исследований и реальной клинической практики применения препарата у пациентов с РС. По состоянию на декабрь 2018 г. по всему миру уже более 80 тыс. человек прошли курс лечения окрелизумабом, из которых более 78 тыс. – в постмаркетинговом периоде [13]. Рассмотрение и систематизация этих долгосрочных результатов по эффективности и безопасности препарата окрелизумаб (Окревус®) при терапии различных типов течения РС являлись основной целью данной статьи.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО РС

Эффективность и безопасность окрелизумаба при ППРС изучали в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования ORATORIO. Данное РКИ, в котором участвовало 732 пациента с ППРС, на сегодняшний момент является единственным исследованием III фазы, доказавшим возможность замедлить прогрессирование этой формы течения РС. Исследование состояло из периода скрининга, слепого периода лечения (ДСП, минимум 120 недель лечения и 253 случая ПП3-12), за которым следовал расширенный контролируемый период (РКП, ~3 дополнительных месяца слепых контролируемых данных и 3 месяца контролируемого наблюдения) и открытый расширенный период (ОРП, ~2 года наблюдения) [8, 14–16]. Пациенты, не вошедшие в ОРП, вступали в 48-недельную фазу наблюдения за безопасностью (которая начиналась с последнего посещения пациента). Критериями включения являлись возраст 18–55 лет, диагноз «ППРС», оценка по расширенной шкале инвалидности (EDSS) 3,0–6,5 балла, оценка функции пирамидной системы по шкале функциональных систем минимум 2 балла; продолжительность симптомов РС < 15 лет у пациентов с EDSS > 5,0 балла или < 10 лет у пациентов с EDSS ⩽ 5,0 балла; повышение уровня IgG или обнаружение по меньшей мере одной олигоклональной полосы в спинномозговой жидкости.

В ДСП было показано, что в группе пациентов, получавших окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 24 недели (n = 488), П3 значимо замедлилось по сравнению с группой плацебо (n = 244) [8]. Так, доля пациентов с П3, подтвержденным в течение 12 недель (ПП3-12, первичная конечная точка), в группе окрелизумаба оказалась равной 32,9%, тогда как в группе плацебо этот показатель был равен 39,3% (отношение шансов 0,76, 95% ДИ 0,59–0,98, p = 0,03). Доли пациентов с П3, подтвержденным в течение 24 недель (ПП3-24), в группе окрелизумаба и в группе плацебо были равны 29,6 и 35,7% соответственно (отношение шансов 0,75, 95% ДИ 0,58–0,98, p = 0,04). К 120-й неделе время прохождения теста ходьбы на 25 фт (T25FW) ухудшилось на 38,9% в группе окрелизумаба и на 55,1% в группе плацебо (p = 0,04); общий объем очагов поражения головного мозга на T2-взвешенных МРТ-изображениях уменьшился на 3,4% в группе окрелизумаба и увеличился на 7,4% в группе плацебо (p < 0,001); процент потери объема головного мозга составил 0,90% в группе окрелизумаба и 1,09% в группе плацебо (p = 0,02). При оценке изменения показателей физического здоровья с помощью сокращенного опросника SF-36 значимых различий между группами не было выявлено.

В РКП по сравнению с ДСП отмечено снижение относительных рисков в группе окрелизумаба в сравнении с плацебо для ПП3-12 и ПП3-24 и показателя составного ПП3-12/24 (определяется как время первого появления либо ПП3, либо ⩾ 20%-ного увеличения в тесте T25FW или в 9-луночном тесте (9HPT)), в то время как показатели снижения относительного риска для ⩾ 20%-ного ухудшения в тесте T25FW с 12- или 24-недельным подтверждением оставались в целом неизменными и в ДСП, и в РКП [14].

В ОРП вошли 72% (527/732) пациентов, последний – к 240-й неделе [16]. Во время ОРП все участники исследования получали окрелизумаб в дозе 600 мг внутривенно каждые 6 месяцев. Вплоть до 264-й недели было проанализировано время до наступления ПП3-12 (первичной конечной точки) и ПП3-24 (увеличение по сравнению с базовым показателем EDSS ⩾ 1 балла, если базовый показатель ⩽ 5,5, или ⩾ 0,5 балла, если он > 5,5) и время до ПП3-24 в 9HPT (увеличение ⩾ 20% от базового показателя 9HPT). После 5,5 лет наблюдения показано, что пациенты, начавшие терапию окрелизумабом 3–5 годами ранее, накапливали значительное и устойчивое снижение П3 по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. На 168-й неделе (через 12 недель после того, как первые пациенты вошли в ОРП) доля пациентов с ПП3-24 по EDSS в группах, ранее получавших плацебо или окрелизумаб, составила 44,7% против 33,3% (Δ = 11,4%; p = 0,005) соответственно. В недели 192 и 264 соответствующие доли составляли 49,3% против 37,8% (Δ = 11,5%; p = 0,006) и 57,7% против 48,1% (Δ = 9,6%; p = 0,023). На 168-й неделе доля пациентов с ПП3-24 по 9HPT в группах, ранее получавших плацебо или окрелизумаб, составила 29,7% против 17,9% соответственно (Δ = 11,8%; p = 0,001). В недели 192 и 264 соответствующие доли составляли 32,5% против 21,6% (Δ = 10,9; p = 0,005) и 39,5% против 26,1% (Δ = 13,4%; p = 0,001).

В подгрупповом анализе ORATORIO было продемонстрировано отсутствие различий в эффективности между подгруппами в зависимости от наличия или отсутствия очагов, усиленных гадолинием на изображениях МРТ (Gd+), в начале исследования: по сравнению с плацебо окрелизумаб снижал активность заболевания по различным показателям независимо от исходного Gd+-МРТ-паттерна [17].

Кроме того, из недавно проведенной оценки изменений гипоинтенсивных T1-взвешенных МРТ-изображений медленно прогрессирующих поражений (SEL) следует, что окрелизумаб по сравнению с плацебо ассоциировался с уменьшением повреждения тканей в хронически активных очагах [18]. У пациентов в ORATORIO, получавших окрелизумаб, наблюдались меньшие медианные показатели относительного увеличения T1-гипоинтенсивного объема и снижения интенсивности T1-сигнала в SEL по сравнению с группой, получавшей плацебо. Это свидетельствует о том, что у пациентов с ППРС лечение окрелизумабом может изменить течение имеющегося повреждения тканей мозга, связанного с хроническим воспалением и/или вторичной нейродегенерацией в очагах поражения.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ РС

С участием 1 656 пациентов с РРС (пациенты с ремитирующим течением РС и пациенты с ВПРС с обострениями)

было проведено два крупных исследования III фазы с идентичным дизайном – OPERA I и OPERA II – многоцентровые рандомизированные двойные слепые, контролируемые с помощью двойного плацебо и активного препарата сравнения [9]. Всего 821 (OPERA I) и 835 (OPERA II) пациентов были рандомизированы для получения окрелизумаба (внутривенно) в дозе 600 мг каждые 24 недели или интерферона β-1a (подкожно) в дозе 44 мкг три раза в неделю в течение 96 недель. Критериями включения являлись возраст 18–55 лет; оценка по EDSS от 0 до 5,5 балла при скрининге; результаты МРТ головного мозга, указывающие на РС; минимум два задокументированных клинических обострения в течение предыдущих 2 лет или одно клиническое обострение в течение года перед скринингом. Пациенты с диагнозом «ППРС»; предшествующей анти-В-клеточной или иммуносупрессивной терапией; продолжительностью заболевания более 10 лет и показателем EDSS ⩽ 2,0 балла исключались.

В объединенном анализе, который включал 827 пациентов, получавших окрелизумаб, и 829 пациентов, получавших ИФН β-1a, по всем первичным и вторичным конечным точкам отмечено значительное превосходство группы окрелизумаба над группой ИФН β-1a (данные дополнительных приложений и подгруппового анализа; *табл. 1*) [9, 19]. Так, по первичной конечной точке – средней частоте обострений (СЧО) через 96 недель терапии – наблюдалось значительное снижение (47%; p<0,001) при терапии окрелизумабом в сравнении с терапией ИФН β-1a, которое сохранялось в большинстве подгрупп, включая исследование, регион, возраст, пол, исходный индекс массы тела (ИМТ), предшествующую терапию другими ПИТРС и предшествующее обострение, базовый уровень EDSS, нормализованный объем мозга и наличие Gd+-Т1-очагов; численная тенденция в пользу окрелизумаба наблюдалась и для отдельных подгрупп пациентов в возрасте более 40 лет [19].

По окончании 96-недельного ДСП пациенты проходили скрининг в ОРП до 4 недель [15]. Пациенты, не вошедшие в ОРП, могли перейти в период последующего наблюдения за безопасностью в течение 48 недель с последнего визита пациента. Пациенты из группы ИФН β-1a (n = 623) и группы окрелизумаба (n = 702) в ОРП получали окрелизумаб 600 мг в/в каждые 24 недели. В целом 88,6% пациентов, которые вошли в ОРП, завершили в нем третий год [20].

СЧО среди пациентов, получавших ранее ИФН β-1a, снизилась с 0,203 в год до перехода на окрелизумаб до 0,098, 0,082 и 0,072 в годы 1, 2 и 3 после перехода (p<0,001, сравнение года 1 ОРП и последнего года ДСП; p = 0,31, год 1 и год 2; p = 0,56, год 2 и год 3). У пациентов, сразу получавших окрелизумаб, сохранялась низкая СЧО до ОРП и в течение 3 лет ОРП (0,126, 0,105, 0,082 и 0,065).

По показателю ППЗ-24 доля пациентов с наступившим событием была меньше у пациентов, сразу получавших окрелизумаб, по сравнению с теми, кто перешел с ИФН β-1a, на неделе 96 (7,7% против 12,0%; p = 0,005), в конце 1 года ОРП (10,1% против 15,6; p = 0,002), в конце 2 года ОРП (13,8% против 18,1%; p = 0,03) и в конце 3 года ОРП (16,1% против 21,3%; p = 0,014) [20]. В течение 3 лет наблюдения в ОРП в сравнении с результатами ДСП вероятность наступления ППЗ-24 существенно не отличалась у пациентов, которые оставались на терапии окрелизумабом, по сравнению с теми, кто ранее получал ИФН β-1a (отношение рисков составило 1,06, 95% ДИ 0,8–1,41; p = 0,7).

Пятилетнее наблюдение за пациентами также показало, что к 3-му году ОРП преимущества, наблюдаемые в отношении общей потери объема мозга, серого вещества и белого вещества, сохранялись у тех, кто начал терапию с окрелизумабом и продолжал в течение ОРП [21]. Среди пациентов, получавших ИФН β-1a в ДСП, скорректированное по исследованию количество

● ***Таблица 1.*** Объединенные результаты по клиническим конечным точкам и показателям МРТ в течение 96-недельных исследований OPERA I и OPERA II

● ***Table 1.*** Pooled results on clinical endpoints and MRI findings during 96-week studies OPERA I and OPERA II

| Показатель клинической или МРТ-эффективности | Результат в группе ИФН β-1a (n = 829) | Результат в группе окрелизумаба (n = 827) | Соотношение показателей (95% ДИ; p-значение) |
|---|---|---|---|
| Скорректированная СЧО (число обострений) | 0,29 (334) | 0,16 (194) | 0,54 (95% ДИ: 0,44–0,66; p<0,001) в пользу окрелизумаба |
| ППЗ-12 (число событий) | 13,6 (113) | 9,1 (75) | 0,60 (95% ДИ: 0,45–0,81; p<0,001) в пользу окрелизумаба |
| Количество Gd+-очагов на Т1-ВИ МРТ (число МРТ) | 802 (2081) | 42 (2235) | 0,06 (95% ДИ: 0,04–0,08; p<0,001) в пользу окрелизумаба |
| Количество новых или увеличившихся гиперинтенсивных очагов на Т2-ВИ МРТ (число МРТ) | 4019 (2091) | 810 (2246) | 0,20 (95% ДИ: 0,16–0,24; p<0,001) в пользу окрелизумаба |
| Изменение от исходного объема мозга,% (число пациентов в группе) | –1,29 (707) | –0,99 (827) | 0,31 (95% ДИ: 0,20–0,42; p<0,001) в пользу ИФН β-1a |
| Пациенты со статусом NEDA – отсутствием признаков активности заболевания, число и доля (число пациентов в группе) | 206 (27,1%) (759) | 363 (47,7%) (761) | 1,75 (95% ДИ: 1,53–2,01; p<0,001) в пользу ИФН β-1a |

Т1-Gd+-очагов составило 0,476 очага / сканирование на неделе 96 и снизилось до нескорректированного уровня 0,007, 0,004 и 0,004 на неделе 144 (год 3 / 1-й год терапии Окревусом®), неделе 192 (год 4 / 2-й год терапии Окревуса®) и неделе 240 (год 5 / 3-й год терапии Окревусом®) соответственно. Аналогично количество новых или увеличение гиперинтенсивных очагов Т2 уменьшилось со скорректированного показателя 2,159 поражений / сканирование на неделе 96 с предварительным переключением до 0,333 в год 3 (1-й год терапии Окревусом®) и далее уменьшилось до нескорректированных показателей 0,063 и 0,038 в годы 4 и 5 (2-й и 3-й годы терапии Окревусом®). У пациентов, ранее получавших окрелизумаб, сохранялось низкое количество Т1-Gd+ и гиперинтенсивных Т2-очагов в 3, 4 и 5-й годы терапии окрелизумабом.

Таким образом, пациенты с РРС, которые начали терапию окрелизумабом на 2 года раньше, накопили значительное и устойчивое снижение ПЗ, а также имели устойчивое подавление активности болезни по МРТ-показателям от исходного уровня общего объема мозга, белого вещества и серого вещества коры головного мозга со 2-й по 5-й год терапии по сравнению с пациентами, перешедшими с терапии ИФН β-1a.

Оценка взаимосвязи потери объема головного мозга и комплексного показателя NEDA, который характеризует отсутствие как клинической активности, так и активности МРТ, была проведена и описана Traboulsee A. с соавт. по результатам 96-недельного ДСП исследований OPERA I и II [22]. В анализ были включены 1520 пациентов (окрелизумаб, n = 761; ИФН β-1a, n = 759), из которых 569 (37%) пациентов имели статус NEDA. По сравнению с пациентами с признаками активности заболевания (EDA), у них отмечена значительно меньшая общая потеря объема мозга по сравнению с исходным уровнем (снижение на 30%; p<0,001). В группе NEDA у пациентов, получавших окрелизумаб, наблюдалась значительно меньшая общая потеря объема мозга (снижение на 32%; p<0,001), потеря объема белого (снижение на 34%; p = 0,044) и серого вещества (снижение на 30%; p<0,001) от базовых значений, чем у пациентов, получавших ИФН β-1a. В группе EDA у пациентов, получавших окрелизумаб, наблюдалась значительно меньшая потеря общего объема мозга (снижение на 11%; p = 0,047) и потеря объема серого вещества мозга (снижение на 21%; p<0,001), но не белого вещества (увеличение на 1,03%; p = 0,90) от базовой линии, чем у пациентов, получавших ИФН β-1a. Эти результаты подчеркивают, что применение окрелизумаба может дать дополнительные преимущества пациентам в достижении статуса NEDA как цели лечения с точки зрения сохранения ткани мозга.

**Таблица 2.** Профиль безопасности окрелизумаба (по состоянию на февраль 2018 г.)
**Table 2.** Ocrelizumab Safety Profile (as of February 2018)

| Нежелательные явления | Частота на 100 пациенто-лет и 95% ДИ |
|---|---|
| **Любые НЯ** | **242 (239–245)** |
| **НЯ, повлекшие прекращение лечения** | **1,06 (0,88–1,27)** |
| **Инфекции и инвазии, в т. ч.** | **74,5 (72,9–76,1)** |
| • инфекция мочевыводящих путей | 12,6 (12–13,3) |
| • назофарингит | 12,7 (12–13,4) |
| • инфекция верхних дыхательных путей | 9,8 (9,2–10,4) |
| • бронхит | 3,1 (2,8–3,5) |
| • грипп | 3,4 (3–3,7) |
| **Травмы, отравления и процедурные осложнения, в т. ч.** | **37 (35,9–38,2)** |
| • инфузионные реакции | 26,5 (25,6–27,5) |
| **Заболевания нервной системы, в т. ч.** | **24 (23,1–25)** |
| • головная боль | 7 (6,5–7,6) |
| **Нарушения костно-мышечной и соединительной ткани, в т. ч.** | **20,4 (19,6–21,3)** |
| • боль в спине | 3,6 (3,3–4) |
| • артралгия | 2,9 (2,6–3,2) |
| • боль в конечности | 2,5 (2,2–2,8) |
| **Общие расстройства и состояния в месте введения, в т. ч.** | **13 (12,3–13,7)** |
| • утомляемость | 3,8 (3,5–4,2) |
| **Психиатрические расстройства, в т. ч.** | **8,5 (7,9–9)** |
| • депрессия | 2,6 (2,3–3) |
| Новообразования | 0,45 (0,33–0,6) |
| **Серьезные НЯ, в т. ч.** | **7,23 (6,73–7,75)** |
| • серьезные инфекции | 2 (1,74–2,28) |
| • число подтвержденных оппортунистических инфекций (кожные инфекции вируса *Herpes zoster* не включены) | 2 |
| **Летальный исход** | 0,16 (0,09–0,25) |

## ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

К февралю 2018 г. терапию окрелизумабом прошли 3811 пациентов с РС, получивших ≥1 дозы этого препарата в течение контролируемых или открытых периодов II фазы (пациенты с РРС) и III фазы (OPERA I и OPERA II и ORATORIO), а также исследований VELOCE, CHORDS, CASTING и OBOE, что составило 10919 пациенто-лет воздействия. Среднее число полученных доз составило 6,5 (стандартное отклонение 4,2), а медианное – 5. Общая кумулятивная доза составила, мг: 3822 (стандартное отклонение 2470), а медианная – 2400 при общем диапазоне 9–11800. Результаты объединенного анализа безопасности для этой расширенной популяции пациентов по состоянию на февраль 2018 г. были представлены Hauser S. и соавт. (*табл. 2*) [23].

Наиболее распространенными НЯ были инфузионные реакции (ИР), инфекции мочевыводящих путей и инфекции верхних дыхательных путей. Серьезные НЯ произошли с частотой 7,23 (95% ДИ: 6,73–7,75) на 100 пациенто-лет. Частота отмены терапии из-за НЯ составила 1,06 на 100 пациенто-лет (ДИ 95%: 0,88–1,27).

Общая частота возникновения инфекций и частота серьезных инфекций соответствует показателям первичных анализов отдельных исследований (II фаза – январь

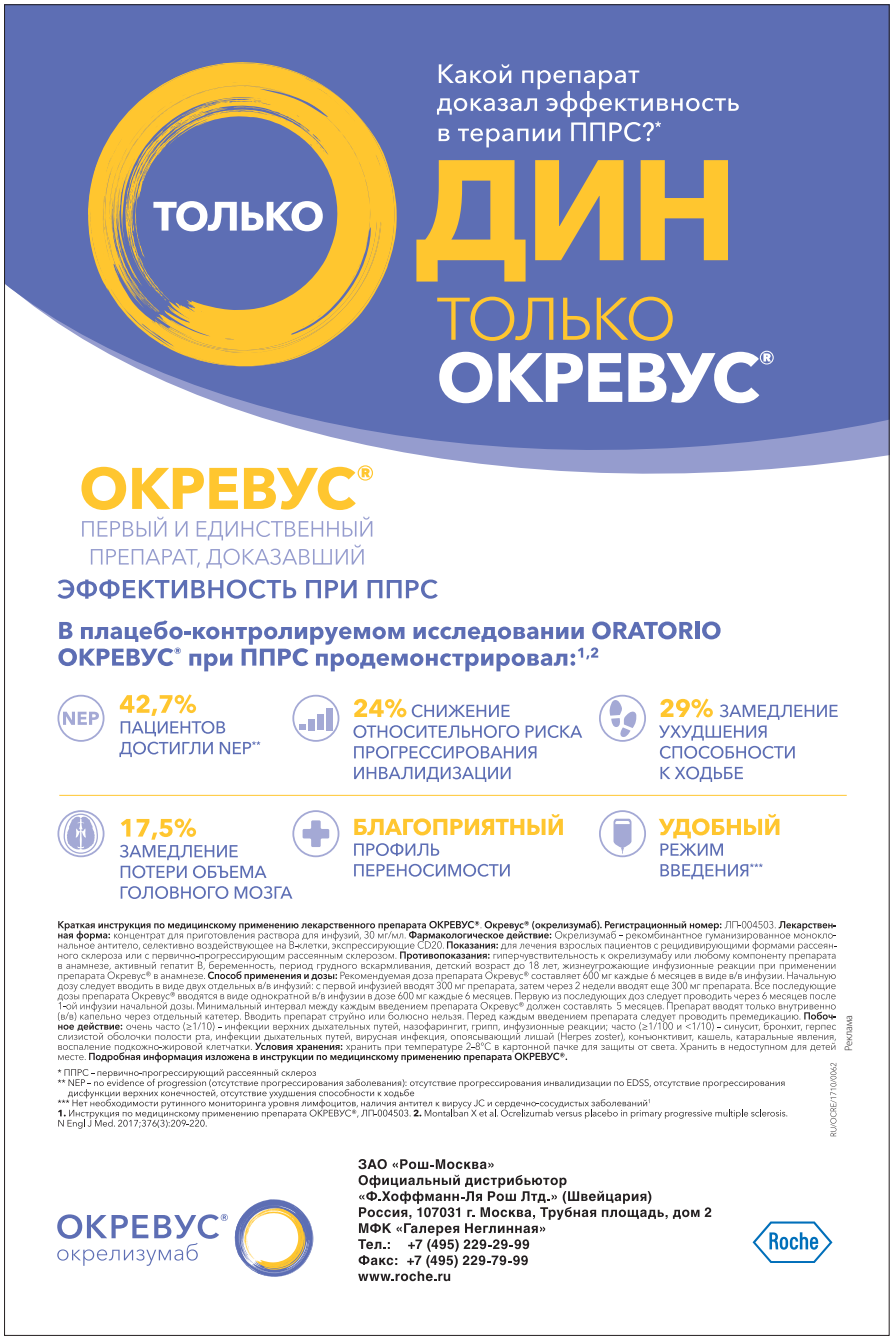
2015 г.; OPERA I – апрель 2015 г.; OPERA II – май 2015 г.; ORATORIO – июль 2015 г.). Не отмечено изменений в типе или характере серьезных инфекций с течением времени: наиболее распространенными серьезными инфекциями были инфекции мочеполовых путей и пневмония. В объединенной популяции пациентов с РРС частота серьезных инфекций на 100 пациенто-лет увеличивалась до 3-го года без дальнейшего устойчивого увеличения, а среди пациентов с ППРС – увеличивалась с 3-го до 5-го года.

Поскольку при одновременном истощении B- и T-клеток существует вероятность увеличения риска серьезной инфекции, дополнительно по результатам контрольных периодов исследований окрелизумаба III фазы была проведена оценка корреляции изменений уровней T-клеток, экспрессирующих CD3, CD4 и CD8, и возникновения серьезных инфекций [24]. Окрелизумаб оказывал меньшее влияние на популяции T-клеток как в целом, так и в отношении падения ниже нижнего уровня нормы (<НУН) по сравнению с ИФН β-1a у пациентов с РРС в исследованиях OPERA, но несколько сильнее, чем плацебо, у больных ППРС в ORATORIO. В течение периодов подтвержденного снижения CD8+ <НУН показатели частоты серьезных инфекций (95% ДИ) для групп окрелизумаба и ИФН β-1a составили 3,44 (1,12–8,02) против 1,29 (0,27–3,76), а для окрелизумаба и плацебо – 5,08 (2,84–8,37) против 3,66 (0,75–10,69). Частота событий во время периодов CD3+ и CD4+ <НУН была слишком низкой, чтобы сделать значимый вывод. Поэтому предполагается, что периоды снижения популяций T-клеток <НУН не считаются отдельным фактором риска для безопасности терапии окрелизумабом, однако анализ данных за 5 лет применения препарата на данный момент не представлен.

После периодов контролируемого наблюдения (в открытых и постмаркетинговых фазах) было зарегистрировано несколько случаев серьезных оппортунистических инфекций, связанных с вирусом герпеса, а также не имевших паттерна по типу инфекции. Сообщается, что пациенты выздоравливали с помощью стандартной терапии, однако не все случаи постмаркетингового периода достоверно документированы.

По состоянию на февраль 2019 г. не было зарегистрировано ни одного смертельного случая в результате серьезных оппортунистических инфекций и ни одного случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), связанной с терапией окрелизумабом. Всего сообщается о семи подтвержденных случаях перенесенной ПМЛ, обошедшихся без смертельных исходов и связанных с предыдущим лечением другими ПИТРС: натализумабом (шесть случаев) или финголимодом (один случай) [25].

Для снижения риска возникновения реакций на введение препарата во всех периодах исследований окрелизумаба всем пациентам предварительно вводили метилпреднизолон, а также рекомендовали применение

анальгетиков, жаропонижающих и антигистаминных препаратов. В анализе результатов исследований III фазы показано, что наиболее легкоуправляемыми (включая инфузионные корректировки) и менее частыми ИР были премедикации с метилпреднизолоном и антигистаминными препаратами перед каждой инфузией по сравнению с другими вариантами премедикации. Никакого эффекта подгруппы (например, по полу или возрасту) на частоту НЯ не наблюдалось [26]. Однако в ретроспективном анализе данных 207 пациентов с РРС из группы окрелизумаба исследований OPERA продемонстрировано, что общая частота ИР у пациентов, получавших стандартный протокол премедикации, составила 21,6%, а у получавших модифицированную схему премедикации – 10% [27]. Также у пациентов, получавших измененную схему, отмечено снижение вероятности ИР на 60% (отношение шансов 0,4 (95% ДИ: 0,18, 0,88); p = 0,024). Стандартную схему премедикации (дифенгидрамин 50 мг в/в, метилпреднизолон 125 мг в/в и ацетаминофен 650 мг перорально) все пациенты получали непосредственно перед инфузией, а модифицированный протокол включал инструкции по приему 10 мг цетиризина, 75 мг ранитидина и поддержанию адекватной гидратации ночью и утром до инфузии (стандартная премедикация: n = 97; измененная схема: n = 110). Кроме того, обнаружено, что возраст и мужской пол уменьшали шансы (0,94; p = 0,001 и 0,34; p = 0,034 соответственно), а ИМТ увеличивал шансы ИР (1,07; p = 0,029). Раса и статус курения не имели статистической значимости.

Отдельный анализ случаев ИР у пациентов, которые перешли в ОРП исследований OPERA и получили до двух доз препарата, показал, что частота ИР в ОРП была самой высокой при первом введении окрелизумаба и снижалась при второй инфузии, что согласуется с контролируемыми исследованиями [28]. 19,3 и 3,9% пациентов, ранее получавших ИФН β-1a, сообщили об ИР после первой и второй инфузии первого двойного цикла. Это значение меньше, чем доля пациентов, которые сообщили об ИР после первой дозы окрелизумаба в ДСП (27,5 и 4,7%). Среди пациентов, непрерывно получавших Окревус®, 9,4 и 2,3% сообщили об ИР после первого и второго введения в ОРП против 7,8% после последней дозы в ДСП. Большинство ИР при введении первой дозы в ОРП были от легкой до умеренной степени тяжести, наиболее распространенными симптомами значились зуд, сыпь, приливы, раздражение горла и головная боль. Не было пациентов, которые отказались от лечения из-за ИР после введения первой дозы окрелизумаба в ОРП.

В открытом лонгитюдном когортном исследовании с участием 281 пациента с РС, получивших ⩾ 1 инфузии Окревуса®, отмечено 39 (6%) ИР, наблюдаемых после 651 инфузии, и один случай отказа от терапии из-за ИР [29]. Все реакции были легкой и средней степени тяжести, симптомы включали зуд в горле, ушах и коже головы. Отмечено также 3 слабые астматические реакции во время первого введения; все случаи отвечали на 0,3 мг адреналина внутривенно, и при последующих инфузиях астматических реакций не было.

Общие и стандартизированные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями и раком молочной железы у женщин в продолжение 5 лет исследований оставались стабильными или колебались в пределах диапазона эпидемиологических показателей для пациентов с РС [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлены долгосрочные результаты клинических исследований и реальной клинической практики, описывающие эффективность и безопасность применения окрелизумаба (Окревус®) у взрослых пациентов с РС.

Продемонстрирована долгосрочная эффективность препарата. Значительное и клинически значимое преимущество в снижении ПЗ при терапии окрелизумабом у пациентов с ППРС, показанное в исследовании ORATORIO, продолжает накапливаться и является устойчивым при продолжающемся лечении. У пациентов с РРС после 5 лет наблюдения отмечено, что при более раннем начале лечения окрелизумабом доля больных с ПЗ и степень атрофии головного мозга значительно ниже по сравнению с пациентами с отсроченным началом лечения окрелизумабом.

Полученные за 5 лет данные свидетельствуют о том, что профиль безопасности препарата соответствует полученному в контролируемых периодах клинических исследований.

Поступила/Received 25.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Dargahi N., Katsara M., Tselios T., Androutsou M.E., de Courten M., Matsoukas J., Apostolopoulos V. Multiple sclerosis: immunopathology and treatment update. *Brain Sci.* 2017;7(7):78.
2. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., Cutter G.R., Sørensen P.S., Thompson A.J., et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;83:278–286.
3. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. London [Электронный ресурс]: Multiple Sclerosis International Federation; 2013. URL: https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf. Дата доступа: 25.02.2019.
4. Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Золотова С.Н., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза. *Consilium Medicum*. 2008;10(7):5-8. [Boyko A.N., Smirnova N.F., Zolotova S.N., Gusev E.I. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Consilium Medicum*. 2008;10(7):5-8.] (In Russ).
5. Naci H., Fleurence R., Birt J., Duhig A. Economic burden of multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(5):363-79.
6. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата окрелизумаб (Окревус®). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid = 1e285065-d8dd-4438-b4f8-6358eced347c&t. Дата доступа: 25.02.2019. [State Register of Drugs [Electronic resource]: Patient Information Leaflet for Ocrelizumab (Ocrevus®). URL: https://grls.ros-

minzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid = 1e285065-d8dd-4438-b4f8-6358eed347c & t. Accessed date: 02/25/2019.] (In Russ).
7. Gasperi C., Stüve O., Hemmer B. B cell-directed therapies in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(1):37-47.
8. Montalban X., Hauser S.L, Kappos L., Arnold D.L., Bar-Or A., Comi G., et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-220.
9. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B., et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-234.
10. FDA [Электронный ресурс]: Highlights of prescribing information OCREVUS™ (ocrelizumab), 2017. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761053lbl.pdf. Дата доступа: 25.02.2019.
11. EMA [Электронный ресурс]: Assessment report. Ocrevus, 2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf. Дата доступа: 25.02.2019.
12. Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 №2738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Order of the Government of the Russian Federation No. 2738-p «On approval of list of vital and essential drugs, as well as lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs required for medical care in 2019» of December 10, 2018] (In Russ).
13. Roche data on file (ph35s6nd5b2454r5lmkpvk-8gho).
14. Wolinsky J., Montalban X., Hauser S., et al. Sustained and durable reduction in confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis receiving ocrelizumab: Findings from the phase III ORATORIO study extended control period. 7th Joint ECTRIMS and ACTRIMS Meeting, Paris, France; October 25–28, 2017. ECTRIMS/ACTRIMS Poster #P1234.
15. Kuhelj R., Deol-Bhullar G., Garas M., et al. Open-label Phase III extension studies to evaluate the long-term safety and efficacy of ocrelizumab in Relapsing MS and Primary Progressive MS. 2nd Congress of the EAN, Copenhagen, Denmark; May 28–31, 2016. EAN Poster #P11192.
16. Wolinsky J., Brochet B., Montalban X., et al. Sustained reduction in confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis treated with ocrelizumab in the open-label extension period of the Phase III ORATORIO trial. 34th Congress of the ECTRIMS, Berlin, Germany; October 10–12, 2018. ECTRIMS Poster.
17. Wolinsky J., Arnold D.L., Bar-Or A. Efficacy of ocrelizumab in patients with PPMS with and without T1 gadolinium-enhancing lesions at baseline in a Phase III, placebo-controlled trial. ACTRIMS, New Orleans, Louisiana; February 18–20, 2016. ACTRIMS Poster #LB148.
18. Elliott C., Wolinsky J., Hauser S., et al. Ocrelizumab may reduce tissue damage in chronic active lesions as measured by change in T1 hypointensity of slowly evolving lesions in patients with primary progressive multiple sclerosis. AAN Annual Meeting, Los Angeles, CA; April 21–27, 2018. AAN Poster #376.
19. Turner B., Cree B.A.C., Kappos L., Montalban X., Papeix C., Wolinsky J.S., et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2019 Feb 28. doi: 10.1007/s00415-019-09248-6. [Epub ahead of print].
20. Hauser S., Brochet B., Montalban X., et al. Long-Term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. 34th Congress of the ECTRIMS, Berlin, Germany; October 10–12, 2018. ECTRIMS Poster.
21. Arnold D., Kappos L., Hauser S., et al. Long-Term reduction in brain MRI disease activity and atrophy after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. 34th Congress of the ECTRIMS, Berlin, Germany; October 10–12, 2018. ECTRIMS Poster.
22. Traboulsee A., Arnold D., Klawiter E., et al. Association of Brain Volume Loss and NEDA Outcomes in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the OPERA I and OPERA II Studies. 7th Joint ECTRIMS/ACTRIMS Meeting, Paris, France; October 25–28, 2017. ECTRIMS/ACTRIMS Poster #P774.
23. Hauser S., Kappos L., Montalban X., et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. 34th Congress of the ECTRIMS, Berlin, Germany; October 10–12, 2018. ECTRIMS Poster.
24. Vermersch P., Harp C., Herman A., et al. T-Cell Population Changes and Serious Infection Rates in the Controlled Periods of the Pivotal Phase III Trials of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis. 7th Joint ECTRIMS/ACTRIMS Meeting, Paris, France; October 25–28, 2017. Poster #P668.
25. Roche data on file (a8u9eabn8dkk545jmeoqn-9bsek).
26. de Seze J., Hauser S., Kappos L., et al. Infusion-Related Reactions With Ocrelizumab in the Phase III Studies. 7th Joint ECTRIMS/ACTRIMS Meeting, Paris, France; October 25–28, 2017. ECTRIMS/ACTRIMS Poster #EP1671.
27. Conte W.L., Arndt N., Cipriani V.P., Dellaria A., Javed A. Reduction in ocrelizumab-induced infusion reactions by a modified premedication protocol. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:397-399.
28. Mayer L., Kappos L., Racke M., et al. Infusion-related reactions with ocrelizumab: pooled analysis of the open-label extension of the Phase III, Interferon beta-1a-controlled OPERA studies. Annual Meeting CMSC, New Orleans, LA; May 24–27, 2017. CMSC Poster #DX44.
29. Belcher S., Edwards K., Williams T., et al. Reduction of infusion related reactions during ocrelizumab infusions in a comprehensive multiple sclerosis Care Center. 34th Congress of the ECTRIMS, Berlin, Germany; October 10–12, 2018. ECTRIMS Abstract #P1257.

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-72-79

# Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии

## У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

**О.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ, Н.В. ДЕМИН, А.В. СМИРНОВ, Н.В. ТОРОПЦОВА**
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а

*Информация об авторах:*

**Добровольская Ольга Валерьевна –** к.м.н., научный сотрудник лаборатории остеопороза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10 # 28-02; e-mail: epid@irramn.ru
**Демин Николай Викторович –** младший научный сотрудник лаборатории остеопороза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10 # 28-02; e-mail: epid@irramn.ru
**Смирнов Александр Викторович –** д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10 # 39-01; e-mail: epid@irramn.ru
**Торопцова Наталья Владимировна –** д.м.н., врач-ревматолог высшей квалификационной категории, зав. лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10 # 28-01; e-mail: torop@irramn.ru

РЕЗЮМЕ

**Статья посвящена изучению минеральной плотности костной ткани у больных системной склеродермией (ССД) и выявлению лиц, нуждающихся в противоостеопоротическом лечении. Проведено обследование 170 женщин в постменопаузе: 103 пациенток с ССД и 67 человек без воспалительных ревматических заболеваний. Остеопороз (ОП) выявлен у 49,5% в группе больных и у 31% в контроле (p<0,05). Установлена прямая корреляционная связь между величиной минеральной плотности ткани (МПК) и индексом массы тела, обратная – между МПК и длительностью заболевания и кумулятивной дозой глюкокортикоидов. Концентрация витамина D (25(OH)D) в крови была значимо ниже среди больных по сравнению с контролем (19,3 ± 7,4 нг/мл и 23,3 ± 8,6 нг/мл соответственно), а среди лиц с ССД – у больных с ОП по сравнению с пациентами без ОП (p<0,05). Нуждались в назначении противоостеопоротической терапии 85% обследованных с ССД. Лечение дженерическим препаратом алендроната в виде шипучих таблеток для приготовления буферного раствора Биносто было эффективно и безопасно у больных ССД с гипотонией пищевода.**

*Ключевые слова:* *остеопороз, системная склеродермия, минеральная плотность костной ткани, факторы риска, витамин D, гипотония пищевода, бисфосфонаты, алендронат*

*Для цитирования:* Добровольская О.В., Демин Н.В., Смирнов А.В., Торопцова Н.В. Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. *Медицинский совет.* 2019; 9: 72-79. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-72-79.

*Конфликт интересов:* авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Bone mineral density status and the need for anti-osteoporotic therapy

## IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH SYSTEMIC SCLERODERMA

**Olga V. DOBROVOLSKAYA, Nikolai V. DEMIN, Alexander V. SMIRNOV, Natalia V. TOROPTSOVA**
Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»: 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 34a

*Authors credentials:*

**Dobrovolskaya Olga Valerievna –** Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Osteoporosis, Federal State Budgetary Scientific Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology»; tel.: +7(495) 109-29-02; e-mail: epid@irramn.ru
**Demin Nikolai Viktorovich –** Junior Researcher of the Laboratory of Osteoporosis, Federal State Budgetary Scientific Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology»; tel.: +7 (495) 109-29-10 # 28-02; e-mail: epid@irramn.ru
**Smirnov Alexander Viktorovich –** Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Instrumental Examination, Federal State Budgetary Scientific Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology»; tel.: +7 (495) 109-29-10 # 39-01; e-mail: epid@irramn.ru
**Toroptsova Natalia Vladimirovna –** Dr. of Sci. (Med), rheumatologist of the highest qualification category, head of the osteoporosis laboratory of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel: +7 (495) 109-29-10

ABSTRACT

**The article is devoted to the study of bone mineral density in patients with systemic scleroderma (SSD) and the identification of persons, who needs the anti-osteoporotic treatment. A total of 170 postmenopausal women were examined: 103 patients with SSD and 67 patients without inflammatory rheumatic diseases. Osteoporosis (OP) was detected in 49.5% in the patient group and in 31% in the control group (p <0.05). The correlation relation between the bone mineral density (BMD) and body mass index was found to be direct, and the one between BMD and the duration of the disease and the cumulative dose of glucocorticoids was found to be inverse. The blood vitamin D level (25(OH)D) was significantly lower in patients than in controls (19.3 ± 7.4 ng/ml and 23.3 ± 8.6 ng/ml, respectively), and among individuals with SSD it was significantly lower in patients with OP than in patients without OP (p <0.05). 85% examined patients with SSD needed the anti-osteoporotic therapy. Treatment with the generic alendronate in the form of effervescent tablets to prepare Binosto buffer solution was effective and safe in patients with SSD with esophageal hypotension.**

*Keywords:* *osteoporosis, systemic scleroderma, bone mineral density, risk factors, vitamin D, esophageal hypotension, bisphosphonates, alendronate*

*For citing:* Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Smirnov A.V., Toroptsova N.V. Bone mineral density status and the need for anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women with systemic scleroderma. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 72-79. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-72-79.

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



Ревматические заболевания (РЗ) занимают одно из первых мест среди факторов риска развития вторичного остеопороза (ОП), что может быть связано с хроническим воспалительным процессом и тяжелым поражением суставов, влекущим за собой значительное ограничение двигательной активности пациентов. Кроме того, в терапии РЗ важное место занимают глюкокортикоиды (ГК), которые влияют на костный обмен, приводя к подавлению костеобразования и усилению костеразрушения [1].

В классификацию вторичных причин остеопороза в настоящее время входят три РЗ: ревматоидный артрит, системная красная волчанка и анкилозирующий спондилоартрит [2]. Влияние других РЗ на костный метаболизм исследовано недостаточно полно, чтобы делать глобальный вывод об их связи с развитием ОП.

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани, в основе клинической картины которого лежат распространенные нарушения микроциркуляции и фиброз кожи и внутренних органов. Заболевание преобладает среди женщин, встречаясь в 5–7 раз чаще, чем у мужчин, и обычно начинается в возрасте 30–60 лет [3]. В схемы лечения ССД часто включаются ГК. По данным исследования ГЛЮКОСТ, проведенного в 640 населенных пунктах России, более 76% пациентов с ССД длительно использовали пероральные ГК [4]. Известно, что при одной и той же величине минеральной плотности кости (МПК) пациенты, принимавшие ГК, имеют в два раза больший риск перелома по сравнению с лицами, их не получавшими [5]. Кроме того, у больных ССД часто выявляется поражение желудочно-кишечного тракта, что может приводить к синдрому мальабсорбции, негативно влияя на всасываемость кальция, а поражение кожи – к снижению синтеза витамина D, что также, вероятно, способствует увеличению риска развития ОП при данном заболевании. Однако в реальной клинической практике двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA) при ССД не входит в стандартное обследование, следовательно, ОП и остеопения не выявляются вовремя, что приводит к позднему началу лечения. Также редко проводится оценка других факторов риска и определение вероятности остеопоротических переломов по алгоритму FRAX®, на основании чего могла бы быть назначена противоостеопоротическая терапия.

Представленные ранее в литературе исследования по изучению ОП и переломов у больных ССД проводились на небольших группах и различались методологией оценки МПК. Их результаты варьировали от 3,3% до 50% для частоты ОП и от 2% до 38% – для переломов [6]. Таким образом, можно предположить, что противоостеопоротическое лечение у пациентов с ССД должно проводиться значительно чаще, чем это происходит в реальной клинической практике. При этом терапия ОП может быть затруднена в связи с частым поражением желудочно-кишечного тракта у этих больных. Врач может столкнуться с недостаточной эффективностью проводимого лечения вследствие процессов мальабсорбции, а также низкой приверженности лечению из-за затруднений при глотании при поражениях пищевода, характерных для ССД.

**Цель исследования:** изучить МПК и выявить факторы, влияющие на ее состояние, оценить потребность в противоостеопоротической терапии и особенности применения пероральных препаратов у женщин в постменопаузе с ССД.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 170 женщин в постменопаузе: 103 человека с достоверным диагнозом ССД, в том числе 40 (39%) пациенток с диффузной формой и 63 (61%) – с лимитированной формой. Критерием исключе-

● ***Таблица 1.*** Общая характеристика основной и контрольной групп
● ***Table 1.*** General characteristics of the active treatment group and control group

| Показатель | ССД N = 103 | Контроль N = 67 |
|---|---|---|
| Возраст, лет, Me (Q25-Q75)* | 60 [54; 63] | 62 [57; 65] |
| Длительность ССД, лет, Me [Q25-Q75] | 9 [6; 14] | - |
| Возраст наступления менопаузы, лет, Me [Q25-Q75] | 48 [44; 50] | 50 [47; 52] |
| Длительность постменопаузы, лет, Me [Q25-Q75] | 12 [7; 17,5] | 14 [9,5; 18] |
| Индекс массы тела, кг/м$^2$, Me [Q25-Q75] | 24,5 [22,2; 28,6] | 25,0 [21,8; 28,0] |
| Курение в настоящее время, n (%) | 4 (5%)** | 8 (12%) |
| Прием ГК, n (%) | 85 (83%) | - |
| Низкоэнергетические переломы в анамнезе, n (%) | 28 (36%) | 28 (42%) |

* Me [Q25; Q75] – медиана (25-й и 75-й перцентиль)
**$p$ = 0,0457

ния была ССД в рамках смешанного заболевания соединительной ткани и с перекрестными синдромами. Контрольную группу составили 67 женщин постменопаузального возраста без воспалительных РЗ. Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие и обработку обезличенных данных. Группы были сопоставимы по основным возрастным и антропометрическим показателям (*табл. 1*).

Опрос лиц проводился по унифицированной анкете, включавшей вопросы для оценки факторов риска ОП, падений и переломов. Исследование МПК делалось на двухэнергетическом рентгеновском денситометре («Hologic» Discovery A, США) в стандартных по рекомендациям ВОЗ областях: поясничном отделе позвоночника (L1-4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра в целом (ПОБ). Для анализа использовался Т-критерий, представляющий собой количество стандартных отклонений (СО) от среднего показателя пика костной массы у молодых женщин (ОП ⩽ -2,5 СО, остеопения – от -1 до -2,5 СО, нормальная МПК > -1 СО). Определение уровня витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови проводилось иммунохемилюминесцентным методом. 10-летняя вероятность остеопоротических переломов рассчитывалась по российской версии алгоритма FRAX®, доступного на официальном сайте (http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country = 13). Градация риска переломов и определение показаний к назначению противоостеопоротического лечения основывалась на возрастзависимой кривой порога терапевтического вмешательства [7]. Все пациентки с ССД прошли эзофагогастродуоденоскопическое обследование, во время которого оценивалось состояние пищевода.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа STATISTICA for Windows версия 10.0 (StatSoft Inc., USA). Все количественные данные были проанализированы на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. В зависимости от полученного результата данные представлены как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (СО) или медиана (Me) [интерквартильный размах (Q25; Q75)]. Для сравнения между группами количественных показателей применялся тест Манна – Уитни. Оценка различий качественных признаков проводилась с использованием метода хи-квадрат ($\chi 2$) или Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием метода Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

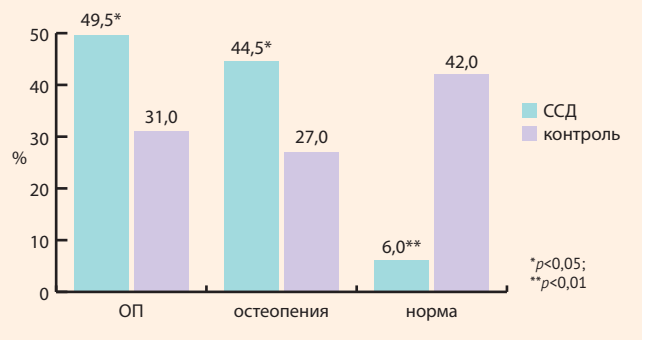
## РЕЗУЛЬТАТЫ

У женщин с ССД ОП и остеопения хотя бы в одной области измерения выявлены у 51 (49,5%) и 46 (44,5%) пациенток соответственно. МПК в пределах нормальных значений во всех областях была только у 6 (6%) человек. В контрольной группе значимо реже выявлялись ОП – у 21 (31%) и остеопения – у 18 (27%), а нормальная МПК встречалась чаще – у 28 (42%) человек (*рис. 1*).

Наиболее часто ОП у женщин с ССД встречался в области позвонков L1-4, где его частота составила 34%, а в ШБ и ПОБ – 26% и 19% соответственно. ОП одновременно в L1-4 и проксимальном отделе бедра выявлен у 18 (35%), а только в одной области измерения – у 33 (65%) пациенток. При диффузной форме ССД ОП в любом из обследованных отделов скелета обнаружен у 27 (67,5%), а при лимитированной – у 24 (38%) пациенток ($p$<0,05).

Анализ МПК в различных областях измерения выявил, что у пациенток с ССД по сравнению с контрольной группой МПК была значимо меньше в областях L1-4 и ШБ. Сравнение МПК в зависимости от формы ССД показало, что в L1-4 костная плотность значимо меньше при диффузной ССД, чем при лимитированной; в то же время показатели МПК в проксимальном отделе бедра (ШБ и ПОБ) не различались (p>0,05) (*табл. 2*).

● ***Рисунок 1.*** Частота ОП и остеопении у пациентов с ССД и в контрольной группе
● ***Figure 1.*** OP and osteopenia rate in patients with SSD and in the control group



● ***Таблица 2.*** МПК (в г/см$^2$) в различных отделах скелета у пациентов с ССД и контрольной группе
● ***Table 2.*** BMD (in g/cm2) in different parts of the skeleton in patients with SSD and the control group

| Группа | Область измерения МПК | | |
|---|---|---|---|
| | L1-4 | ШБ | ПОБ |
| Вся группа ССД, M ± CO*<br>Контроль, M ± CO | 0,834 ± 0,123**<br>0,877 ± 0,151 | 0,627 ± 0,105**<br>0,661 ± 0,115 | 0,750 ± 0,127<br>0,776 ± 0,133 |
| лимитированная ССД, M ± CO<br>диффузная ССД, M ± CO | 0,856 ± 0,095**<br>0,796 ± 0,140 | 0,646 ± 0,103<br>0,628 ± 0,100 | 0,770 ± 0,128<br>0,745 ± 0,110 |

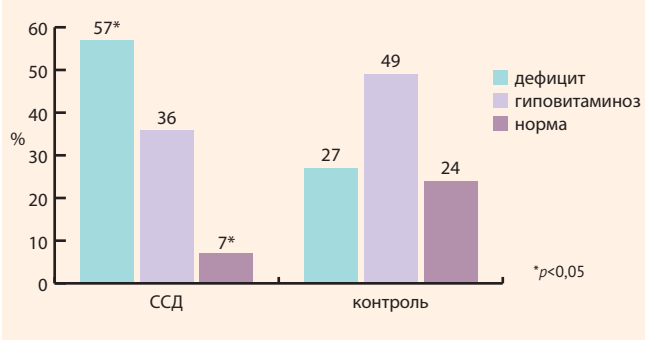
*M ± CO – среднее и стандартное отклонение
**p<0,05

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая связь МПК с индексом массы тела (ИМТ) во всех областях измерения: коэффициент корреляции R для L1-4, ШБ и ПОБ составил 0,298 ($p$ = 0,0039), 0,584 ($p$<0,00001) и 0,608 ($p$<0,00001) соответственно. Обратная корреляция выявлена между МПК в ШБ и длительностью ССД (R = -0,3, $p$ = 0,0038), а также с кумулятивной дозой ГК (R = -0,27, $p$ = 0,024).

Результаты определения витамина D в крови показали, что у женщин с ССД средняя концентрация 25(OH)D составила 19,3 ± 7,4 нг/мл, что было значимо меньше, чем у лиц контрольной группы, – 23,3 ± 8,6 нг/мл (p<0,05). В целом обе группы обследованных характеризовались недостаточным уровнем витамина D (*рис. 2*). Среди пациенток с ССД только у 7% обследованных лиц концентрация 25(OH) D соответствовала норме, а в контрольной группе – у 24% женщин ($p$<0,05). Гиповитаминоз D отмечен у 36% лиц с ССД и у 49% – в группе контроля. Дефицит витамина D обнаружен у 57% больных ССД, в том числе у 12% лиц концентрация 25(OH)D была ниже 10 нг/мл. У женщин без РЗ уровень витамина D соответствовал дефициту у 27% обследованных ($p$<0,05), при этом показателей ниже 10 нг/мл среди них выявлено не было.

Для оценки факторов риска пациентки с ССД были распределены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ОП в любой области измерения. Между ними были выявлены статистически значимые различия по ИМТ, длительности заболевания и концентрации витамина D в сыворотке крови: у женщин с ОП концентрация витамина D и ИМТ оказались ниже, а длительность заболевания – больше, чем у лиц без ОП. Не выявлено значимых различий по таким факторам, как курение на момент обследования, прием ГК, а также по суточному потреблению кальция с пищей (*табл. 3*).

● ***Рисунок 2.*** Статус витамина D у женщин с ССД и в контрольной группе
● ***Figure 2.*** Vitamin D status in women with SSD and in the control group




● ***Таблица 3.*** Анализ факторов риска ОП в группах женщин с ССД
● ***Table 3.*** Analysis of risk factors for OP in the groups of women with SSD

| Показатель | Есть ОП n = 51 | Нет ОП n = 52 | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет, M ± CO<br>Me [Q25; Q75] | 59,4 ± 8,4<br>60,5 [55; 63] | 58,5 ± 8,2<br>59 [54; 64] | >0,05 |
| Длительность ССД, лет,<br>M ± CO<br>Me [Q25; Q75] | 12,4 ± 7,4<br>11 [7; 17] | 10,2 ± 7,7<br>9,5 [5; 17] | **0,024** |
| ИМТ, кг/м$^2$, M ± CO<br>Me [Q25; Q75] | 23,3 ± 3,5<br>22,7 [21,1; 25,7] | 27,4 ± 5,4<br>27,4 [23,8; 29,6] | **0,000014** |
| Постменопауза, лет,<br>M ± CO<br>Me [Q25; Q75] | 13,3 ± 7,2<br>13 [8; 18] | 11,2 ± 7,7<br>10 [5; 17] | >0,05 |
| Суточное потребление кальция, мг, M ± CO | 687,2 ± 215,31 | 731,24 ± 324,33 | >0,05 |
| Курение в настоящее время, % | 6% | 2% | >0,05 |
| Прием ГК, % | 86% | 77% | >0,05 |
| 25(OH)D, нг/мл, M ± CO<br>Me [Q25; Q75] | 17,9 ± 7,3<br>18,1 [12,5; 20,7] | 21,0 ± 7,1<br>22,4 [14,8; 27,1] | **0,0306** |

По результатам DXA у 51 (49,5%) женщины диагностирован ОП по критериям ВОЗ, следовательно, они имели показания для назначения противоостеопоротической терапии. Из числа пациентов с ССД, принимавших пероральные ГК, у которых была выявлена остеопения, были выделены лица с Т-критерием в любой из анализированных областей измерения менее -1,5 СО, так как эта величина является пороговой для назначения противоостеопоротической терапии у лиц, принимающих ГК [8], в результате чего еще 33 (32%) женщины имели показания для лечения ОП. Следовательно, по результатам денситометрии 81% больных ССД нуждались в назначении противоостеопоротической терапии. 4 (4%) пациентки из числа лиц, принимавших ГК, имели МПК по Т-критерию> -1,5 СО, однако в анамнезе у них были низкоэнергетические переломы в течение последних 5 лет, что также является показанием к назначению терапии [8]. Таким образом, общее количество пациенток с ССД, которым показаны вторичная профилактика и лечение ОП, составило 85% (88 человек).

Оценка 10-летней вероятности возникновения основных остеопоротических переломов с использованием алгоритма FRAX® проведена лишь у женщин в постмено-

● ***Таблица 4.*** 10-летняя вероятность перелома вследствие остеопороза и потребность в лечении у больных ССД
● ***Table 4.*** 10-year probability of fracture due to osteoporosis and the need for treatment in patients with SSD

| Параметр | МПК- | МПК+ |
|---|---|---|
| 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов, %, Me [Q25; Q75] | 15 [11; 25] | 17 [12; 25] |
| 10-летняя вероятность остеопоротических переломов бедра, %, Me [Q25; Q75] | 2 [1; 4,9] | 2,2 [0,9; 4,9] |
| Показатель FRAX® выше ПТВ*, N (%) | 38 (38,4) | 60 (60,6) |
| Показатель FRAX® ниже ПТВ*, N (%) | 61 (61,6) | 39 (39,4) |

*ПТВ – порог терапевтического вмешательства

паузе с ССД в возрасте 40 лет и старше. Расчет делался как без использования показателя МПК в ШБ (МПК-), так и с использованием данного параметра (МПК+). Затем с учетом возрастзависимой кривой пациенты были разделены на группы с показателем FRAX® выше и ниже порога терапевтического вмешательства (*табл. 4*).

Оказалось, что превышение порога терапевтического вмешательства было у 38 пациенток при расчете 10-летней вероятности переломов без учета МПК, а с учетом результатов DXA – уже у 60 женщин с ССД. Включение в алгоритм FRAX® показателя МПК ШБ привело к тому, что выявлены еще 22 женщины, нуждавшиеся в назначении противоостеопоротической терапии, среди них 14 (64%) пациенток были в возрасте до 60 лет, 6 (27%) – 60–69 лет, 2 (9%) – 70 лет и старше.

Потребность в противоостеопоротической терапии, рассчитанная с использованием инструмента FRAX®, оказалась существенно ниже, чем рассчитанная по данным DXA (38,4%/60,6% и 81% соответственно). Это может быть связано с тем, что в алгоритме не учитываются показатели МПК L1-4 и ПОБ, поэтому при наличии DXA необходимо направлять больных ССД на остеоденситометрию.

Терапия ОП у лиц с ССД может быть затруднена в связи с поражениями пищевода. В исследуемой когорте поражения пищевода выявлены у 82 (80%) человек, в том числе гипотония пищевода у 81 (99%) пациентки, эзофагит – у 14 (17%), пищевод Баретта – у 2 (2%); 15 (18%) пациенток имели сочетанное поражение пищевода. 49 (60%) женщин из группы с поражением пищевода предъявляли жалобы на затруднения при глотании, в том числе лекарственных препаратов в твердых формах (таблетки, капсулы и т. д.). Эти факторы необходимо учитывать при назначении противоостеопоротической терапии.

Всем пациентам с ССД, у которых был выявлен ОП, было рекомендовано антиостеопоротическое лечение. Семь пациенток без признаков обострения эзофагита или гастрита с гипотонией пищевода и жалобами на затруднения при проглатывании таблетированных лекарственных форм начали терапию дженерическим препаратом алендроновой кислоты Биносто (шипучие таблетки 70 мг, производитель «СвиссКо Сервисез АГ», Швейцария). В течение года они принимали препарат в виде буферного раствора, полученного при полном растворении шипучих таблеток в половине стакана обычной воды, 1 раз в неделю натощак за 30–60 мин до еды.

При контрольной DXA через 12 месяцев положительная динамика отмечена у 4, стабильное состояние МПК – у 2 женщин (*табл. 5*). Препарат продолжали принимать все пациентки, однако одна из них повторную DXA выполнила в другом медицинском учреждении на остеоденситометре другой фирмы-производителя, поэтому ее результаты не учитывались при расчете динамики МПК.

Необходимо отметить, что ни у одной пациентки, принимавшей Биносто, в течение года не возникло нежелательных реакций, повлекших необходимость отмены препарата. Данный факт, наряду с наблюдением в специализированном центре, объясняет высокую приверженность терапии (94%).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании частота ОП и остеопении среди пациенток в постменопаузе с ССД составила 49,5% и 44,5% соответственно, что оказалось значимо выше, чем в контрольной группе женщин соответствующего возраста без воспалительных РЗ. По литературным данным, представленным в системе PubMed, большинство исследований состояния костной ткани при ССД проводилось именно в выборках женщин в постменопаузе, чаще весьма немногочисленных, при этом колебания результатов по частоте ОП составляли от 3% до 50% [9, 10]. В исследовании Avouac с соавт. [11] было продемонстрировано, что частота ОП среди больных ССД была значимо выше, чем в здоровом контроле, что согласуется с нашими данными.

Мы обнаружили, что МПК в поясничном отделе позвоночника у пациенток с диффузной формой ССД была значимо меньше, чем при лимитированной, а МПК обеих областей проксимального отдела бедра не различалась. Аналогичные данные представлены Corrado A. с соавт., которые также выявили более низкую МПК при диффузной ССД по сравнению с лимитированной формой [12]. В то же время имеются работы, не показавшие различий в величине МПК в зависимости от формы ССД [13].

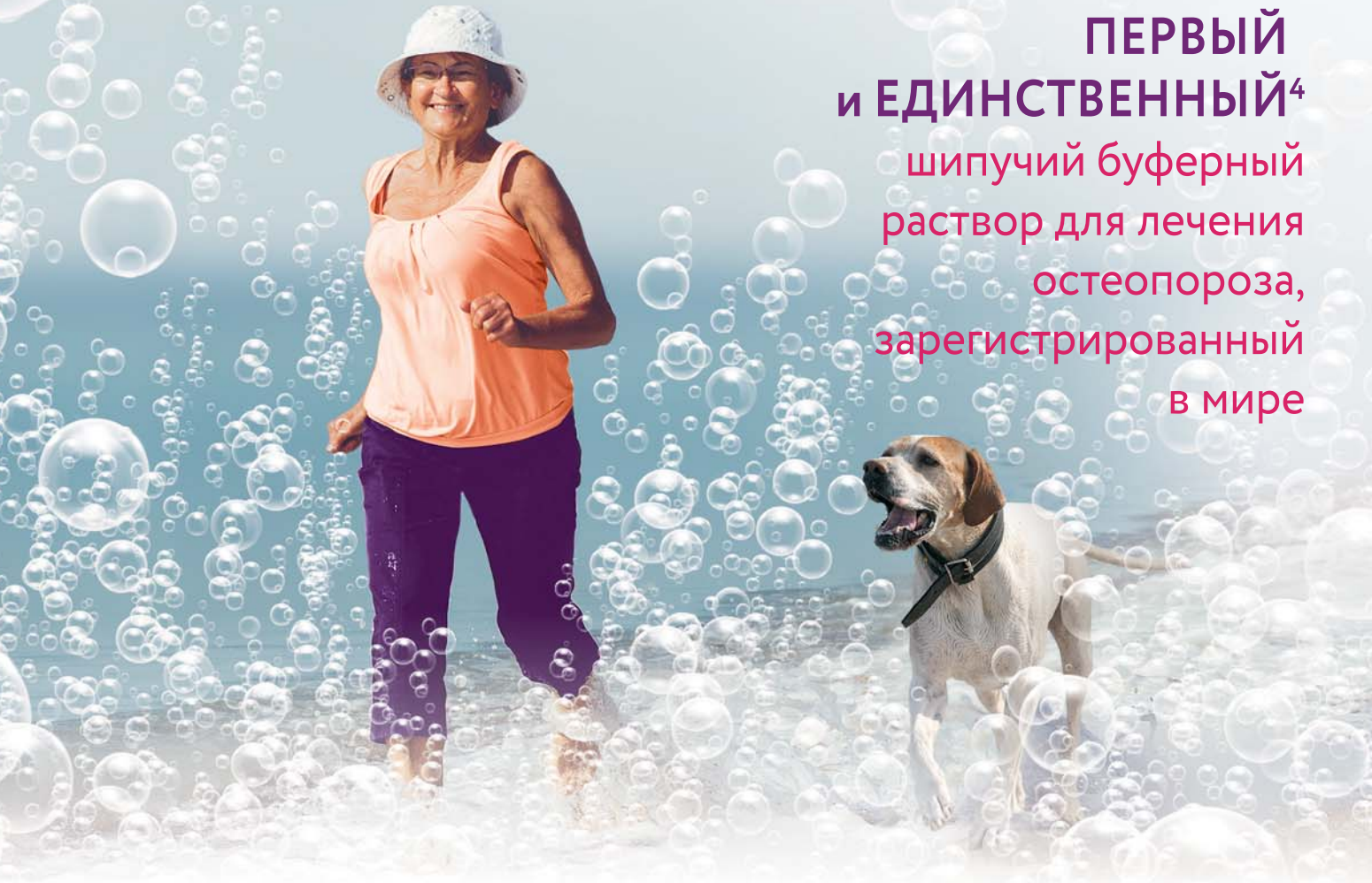
● ***Таблица 5.*** МПК у женщин с ССД на фоне одногодичной терапии Биносто
● ***Table 5.*** BMD in women with SSD against the background of one-year Binosto therapy

| МПК, М ± СО | Исходно n = 7 | Через 1 год n = 6 | p |
|---|---|---|---|
| L1-L4 | 0,778 ± 0,132 | 0,808 ± 0,14 | <0,05 |
| ШБ | 0,557 ± 0,09 | 0,575 ± 0,09 | >0,05 |
| ПОБ | 0,688 ± 0,102 | 0,690 ± 0,144 | >0,05 |

# Инновации в лечении ОСТЕОПОРОЗА

# Биносто

Алендроновая кислота **70 мг**
В форме шипучей таблетки



## ПЕРВЫЙ и ЕДИНСТВЕННЫЙ[4] шипучий буферный раствор для лечения остеопороза, зарегистрированный в мире

**Доказанное снижение риска переломов шейки бедра и позвонков[1]**

**Решение проблемы непереносимости со стороны ЖКТ[2,3]**

**Повышение приверженности пациентов к терапии[3]**

1. Инструкция по медицинскому применению Биносто
2. Ходжес Л.А. и соавт. Изменение pH желудка буферным раствором, полученным из шипучих таблеток: возможное значение в улучшении переносимости алендроната со стороны желудка. Международный фармакологический журнал 2012;432:57-62.
3. Инверницци М. и соавт. Потенциальное воздействие новых шипучих таблеток алендроната на приверженность и постоянство лечения остеопороза. Клиническое и экспериментальное исследование старения 2015;27:107-113
4. По данным баз IMS, ГРЛС, дата обращения 01.04.2019

Рег. №ЛП-003886
Реклама

**Производитель:** СвиссКо Сервизес, Швейцария

**Владелец РУ:** ООО «Полифарм», Россия, 117461, г. Москва, ул. Каховка, д. 16, стр 1, офис 68, тел.: +7 (926) 626-72-44

**Эксклюзивное продвижение:** ООО «Натива», Россия, 143402, Московская обл., Красногорский район, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13, тел.: +7 (495) 644-00-59

**Email: info@nativa.pro, www.binosto.info**

NATIVA

Для ССД характерна высокая частота применения пероральных ГК. В нашем исследовании 83% пациентов принимали ГК. Причем не было различий в частоте их использования у лиц с выявленным ОП и без него (86% и 77% соответственно). В ряде работ зарубежных авторов также не было обнаружено различий в МПК в зависимости от приема ГК и их кумулятивной дозы [14, 15]. В то же время нами установлена обратная корреляция между величиной МПК в ШБ и кумулятивной дозой ГК ($R = -0,27$, $p = 0,024$). На основании отсутствия выраженных различий в состоянии костной ткани у пациентов с ССД, принимавших и не принимавших ГК, можно говорить о факте влияния собственно заболевания на снижение МПК. Так, Souza R. и соавт., проведя пошаговый многофакторный регрессионный анализ, выявили связь МПК в позвоночнике с весом, величиной тощей мышечной массы и наличием ССД, а для шейки бедра с продолжительностью постменопаузы, величиной тощей мышечной массы и наличием ССД, сделав вывод, что данное заболевание является самостоятельным фактором риска ОП [16]. Обнаруженные нами значимые различия в длительности ССД у пациентов с ОП и без него при отсутствии отличий в продолжительности постменопаузы также свидетельствуют в пользу этого предположения.

Нами выявлено, что пациенты с ССД имели достоверно чаще дефицит витамина D, чем женщины контрольной группы. В то же время у больных ССД и ОП были статистически значимо более низкие показатели уровня витамина D, чем у пациенток без ОП. В работе Yacoub с соавт. также было продемонстрировано, что больные с ССД имеют значимо более низкую концентрацию витамина D по сравнению со здоровым контролем. Кроме того, авторы выявили позитивные ассоциации между его уровнем и МПК как в позвоночнике, так и в шейке бедра [13].

Как известно, длительный прием ГК влечет за собой необходимость более раннего назначения противоостеопоротической терапии. Одним из факторов, осложняющих профилактику и лечение ОП при ССД, является частое вовлечение в патологический процесс пищевода. В нашем исследовании различные поражения пищевода выявлены у 80% пациенток. В работе Tay T. с соавт. говорилось о 90% обследованных лиц с ССД, у которых были обнаружены патологические изменения в пищеводе [17]. При этом Messerli M. с соавт. указали на поражения пищевода как важный фактор снижения приверженности терапии [18]. Наличие поражения пищевода ограничивает назначение пероральных бисфосфонатов (БФ) в связи с тем, что таблетированные БФ напрямую негативно влияют на его слизистую оболочку. В то же время пероральные БФ признаны препаратами первого выбора для терапии ОП у пациентов, длительно принимающих ГК. Так, в рекомендациях Американской коллегии ревматологов по профилактике глюкокортикоидного ОП отмечено, что прием пероральных бисфосфонатов предпочтительнее профилактики с использованием только препаратов кальция и нативного витамина D, а также других патогенетических противоостеопоротических средств, что связано с их безопасностью, относительно низкой стоимостью и отсутствием доказанного преимущества других препаратов по предотвращению остеопоротических переломов [19].

Альтернативой для пациентов с ССД являются БФ с внутривенным путем введения. Однако в реальной клинической практике введение парентеральных БФ, особенно внутривенно капельное, не всегда доступно, что ограничивает их применение. В таких ситуациях может оказаться полезным дженерик алендроната Биносто, выпускаемый в виде шипучих таблеток для приготовления буферного раствора. Для регистрации данного препарата были проведены исследования на добровольцах, в которых Биносто продемонстрировал свою биоэквивалентность с оригинальным алендронатом, продемонстрировав меньшую межиндивидуальную вариацию таких фармакокинетических параметров, как показатель общего выведения с мочой в течение 48 часов после приема однократной дозы ($Ae_{0-48}$) и максимальной скорости экскреции ($E_{max}$), чем у оригинального алендроната. Препарат был одобрен Food and Drug Administration (FDA) в 2012 году, а к настоящему времени зарегистрирован более чем в 60 странах. В инструкции по применению Биносто указано, что он может назначаться пациентам, которые «не могут или не хотят глотать таблетки». По данным клинических исследований и регистрации нежелательных явлений в ходе пострегистрационного применения Биносто, осложнения со стороны пищевода отнесены к редким нежелательным реакциям с частотой 1/10000 человек [20]. Особую осторожность при назначении этой формы алендроната следует соблюдать при диагностированном пищеводе Барретта. В группе обследованных лиц с ССД в ходе нашей работы этот синдром был выявлен у двоих (2%) пациенток, которым данный препарат не назначался. В течение года в нашей работе 7 человек с ССД принимали данный препарат, при этом не было ни одного случая пропуска препарата из-за нежелательной реакции.

Таким образом, низкая МПК выявлена у 94% женщин в постменопаузе с ССД, в том числе ОП – у 49,5%. Величина МПК коррелировала позитивно с ИМТ и негативно – с длительностью заболевания и кумулятивной дозой ГК. Выявлено, что пациентки с ССД и ОП имели более низкую концентрацию витамина D в сыворотке крови, чем лица без ОП. Всего нуждались в назначении противоостеопоротической терапии 85% обследованных с ССД. Лечение дженерическим препаратом алендроната в виде шипучих таблеток для приготовления буферного раствора эффективно и безопасно у больных ССД с гипотонией пищевода.

Поступила/Received 12.04.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Lane N.E., Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(2):465-83.
2. Евстигнеева Л.П., Солодовников А.Г., Ершова О.Б., Белова К.Ю., Зоткин Е.Г., Чернова Т.О. и др. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. М., 2010. Сер. Клинические рекомендации (2-е изд., перераб. и доп.). [Evstigneeva L.P., Solodovnikov A.G., Ershova O.B., Belova K.Yu., Zotkin E.G., Chernova T.O., et al. Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Moscow, 2010. Ser. Clinical guidelines (second edition, revised and updated).] (In Russ).
3. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 464 с. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Under the editorship of E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media, 2017, 464 p.] (In Russ).
4. Ершова О.Б., Анаев Э.Х., Анохина Т.Н., Аношенкова О.Н., Батын С.З. и др. Оценка частоты и факторов риска низкоэнергетических переломов скелета по данным опроса больных хроническими воспалительными заболеваниями. Результаты многоцентрового исследования российской ассоциации по остеопорозу ГЛЮКОСТ. *Остеопороз и остеопатии*. 2014;17(3):9-14. [Ershova O.B., Anaev E.Kh., Anokhina T.N., Anoshenkova O.N., Batyn S.Z., et al. Assessment of the frequency and risk factors for low-energy skeletal fractures according to a survey of patients with chronic inflammatory diseases. Results of a multicenter study GLUCOST of the Russian Association on Osteoporosis. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2014;17(3):9-14.] (In Russ).
5. Leib E.S., Saag K.G., Adachi J.D., Geusens P.P., Binkley N., McCloskey E.V., et al. Official Positions for FRAX® clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX® of the 10 year risk of fracture. *J Clin Densitom*. 2011;14(3):212-9. doi:10.1016/j.jocd.2011.05.014.
6. Omair M.A., Pagnoux C., McDonald-Blumer H., Johnson S.R. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2013;40(11):1881–90. doi: 10.3899/jrheum.130032.
7. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426. [Melnichenko G.A., Belaya J.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V., et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Problemy Endokrinologii*. 2017;63(6):392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.] (In Russ).
8. Баранова И.А., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Основные положения клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». *Остеопороз и остеопатии*. 2014;17(3):34-37. [Baranova I.A., Toroptsova N.V., Lesnyak O.M. The main provisions of the clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women aged 18 and older. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2014;17(3):34-37.] (In Russ).
9. Neumann K., Wallace D.J., Metzger A.L. Osteoporosis – less than expected in patients with scleroderma? *J Rheumatol*. 2000;27:1822-3.
10. Kilic G., Kilic E., Akgul O., Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016;19:405–411. doi: 10.1111/1756-185X.12242.
11. Avouc J., Koumakis E., Toth E., Meunier M. et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1871-1878. doi:10.1002/acr.21761.
12. Corrado A., Colia R., Mele A., Di Bello V., Trotta A., Neve A., Cantatore F.P. Relationship between Body Mass Composition, Bone Mineral Density, Skin Fibrosis and 25(OH) Vitamin D Serum Levels in Systemic Sclerosis. *PLoS ONE*. 10(9): e0137912. doi:10.1371/journal.pone.0137912.
13. Ibn Yacoub Y., Amine B., Laatiris A., Wafki F., Znat F., Hajjaj-Hassouni N. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol Int*. 2012;32:3143–3148. doi: 10.1007/s00296-011-2150-1.
14. Atteritano M., Sorbara S., Bagnato G., Miceli G., Sangari D., Morgante S., et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66991. doi: 10.1371/journal.pone.0066991.
15. Sampaio-Barros P.D., Costa-Paiva L., Filardi S., Sachetto Z., Samara A.M., Marques-Neto J.F. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(2):180–4.
16. Souza R.B., Borges C.T., Takayama L., Aldrighi J.M., Pereira R.M. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(5):384–7. doi: 10.1080/03009740600704296.
17. Tay T., Ferdowsi N., Baron M., et al. Measures of disease status in systemic sclerosis: a systematic review. *Semin Arthr Rheum*. 2017;46:473-87. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.010.
18. Messerli M., Aschwanden R, Buslau M, et al. Swallowing difficulties with medication intake assessed with a novel self-report questionnaire in patients with systemic sclerosis – a cross-sectional population study. *Patient Preference and Adherence*. 2017;11:1687–1699. doi: 10.2147/PPA.S142653.
19. Торопцова Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):144-151. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-144-151. [Toroptsova N.V. Review of the clinical guidelines of the American College of Rheumatology (ACR) for the prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2018;56(2):144-151. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-144-151.] (In Russ).
20. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по применению лекарственного препарата «Биносто». http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_мView_v2.aspx?routingGuid = 0cb40ac2-8e10-49af-a761-0b86a19f5449&t = c056dcb6-a659-45ca-ba25-4b0d7033eaac. [Ministry of Health of the Russian Federation. Patient Information Leaflet for Binosto. http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_мView_v2.aspx?routingGuid = 0cb40ac2-8e10-49af-a761-0b86a19f5449 & t = c056dcb6-a659-45ca-ba25-4b07070eaac.] (In Russ).

# В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

## 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).

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

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-81-84

# Эффективность Терафлекса Хондрокрема Форте

## В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

**М.С. СВЕТЛОВА**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет»: 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

*Информация об авторе:*

**Светлова Марина Станиславовна –** д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет», Центр постдипломного образования медицинских работников; тел.: +7(814-2) 76-44-45; e-mail: marinasvetlovacom@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

**Проблема лечения остеоартрита остается актуальной вследствие большой распространенности заболевания, небезопасности препаратов, которые применяются пациентами в лечении боли. Коленные суставы страдают наиболее часто. Хроническая боль, нарушение функции суставов значительно снижают качество жизни больных, приводят к дестабилизации сопутствующих заболеваний. В комплексной терапии остеоартрита широко применяются местные средства. В статье представлены результаты изучения эффективности Терафлекса Хондрокрема Форте в комплексном лечении боли при поражении коленных суставов. Показано, что применение препарата способствует более быстрому и эффективному уменьшению боли и улучшению функции коленных суставов при остеоартрите.**

*Ключевые слова:* *остеоартрит коленных суставов, Терафлекс Хондрокрем*

*Для цитирования:* Светлова М.С. Эффективность Терафлекса Хондрокрема Форте в комплексном лечении остеоартрита коленных суставов. *Медицинский совет.* 2019; 9: 81-84. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-81-84.

*Конфликт интересов:* автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Efficacy of Theraflex Chondrocream Forte

## IN THE COMBINATION TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS

**Marina S. SVETLOVA**
State Federal Budget Educational Institution of Higher Education «Petrozavodsk State University»: 185910, Russia, the Republic of Karelia, Petrozavodsk, Lenin Avenue., 33

*Author credentials:*

**Svetlova Marina Stanislavovna –** Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Hospital Surgery, State Federal Budgetary Educational Institution of Higher Education «Petrozavodsk State University», Postgraduate Educational Center for Medical Professionals, Tel.: +7(814-2) 76-44-45; e-mail:marinasvetlovacom@yandex.ru

ABSTRACT

**The problem of osteoarthritis treatment appears especially relevant today due to high prevalence of the disease and unsafety of drugs used by patients to relieve pain. Knee joints are affected most often. The chronic pain and joint functional disorder worsen dramatically the patients' quality of life and result in destabilization of coexisting diseases. Topical drugs are commonly used in the combination treatment of osteoarthritis. The article presents research results of efficacy of Theraflex Chondrocream Forte in the combination treatment of knee lesions. The use of the drug results in a more rapid and effective relief of pain and improvement of knee joints function in osteoarthritis.**

*Keywords:* *Key words: knee joint osteoarthritis, Theraflex Chondrocream Forte*

*For citing:* Svetlova M.S. Efficacy of Theraflex chondrocream Forte in the combination treatment of knee osteoarthritis. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 81-84. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-81-84.

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

В настоящее время под остеоартритом (ОА) понимают гетерогенную группу хронических заболеваний суставов со сходными прогрессирующими морфологическими изменениями (хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц), приводящими к снижению функциональной активности больного и дестабилизации коморбидных состояний. ОА – заболевание, ассоциированное с возрастом, характеризующееся высокой степенью коморбидности. В этой связи целью лечения пациента с ОА является не только уменьшение выраженности боли и улучшение функции суставов, но и минимизация риска ухудшения течения сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Согласно Европейским рекомендациям [1], а также Национальным рекомендациям ведения коморбидного больного ОА, в комплексной терапии заболевания следует использовать локальные обезболивающие средства (мази, гели, пластыри и др.) [2]. Как правило, препараты местного действия безопасны и при этом эффективны в лечении ОА.

Целью проведенного исследования было изучить эффективность Терафлекса Хондрокрема Форте (ТХКФ) в терапии ОА коленных суставов (ОАКС). Особенностью ТХКФ является то, что помимо основных действующих веществ, хондроитина сульфата и мелоксикама, в состав препарата входят димексид и пропиленгликоль, улучшающие проникновение основных компонентов в ткани, а значит, усиливающие их терапевтический эффект.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 54 амбулаторных пациента с достоверным диагнозом «ОАКС», давших письменное согласие на участие в исследовании. Диагностика заболевания осуществлялась на основе критериев ОАКС Американской коллегии ревматологов [3]. Рентгенологическая стадия ОАКС оценивалась по классификации Келлгрена – Лоуренса [4].

Критериями включения в исследование были: первичный ОАКС, выраженность боли в суставах при ходьбе не менее 45 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), II–III рентгенологические стадии ОАКС, отсутствие других заболеваний суставов, а также сопутствующих заболеваний, на течение которых могла бы повлиять терапия протокола исследования. Критериями исключения были: применение препаратов симптоматического действия в течение 3 месяцев до момента включения в исследование (в том числе внутрисуставное введение глюкокортикостероидов).

Пациенты с ОАКС были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 34 пациента, им с момента включения в исследование была начата локальная терапия ТХКФ: 29 (85,3%) женщин и 5 (14,7%) мужчин со средним возрастом 59,4 ± 9,6 года и средней длительностью ОАКС 7,5 ± 4,7 года. В соответствии с классификацией Келлгрена – Лоуренса II стадия ОАКС имела место у 22 (64,7%), III – у 12 (35,3%) больных. Контрольную группу составили 20 пациентов: 16 (80%) женщин и 4 (20%) мужчины со средним возрастом 58,7 ± 8,6 года и средней длительностью ОАКС 8,3 ± 4,3 года. В контрольной группе II стадия ОАКС имела место у 12 (60%), III – у 8 (40%) больных.

С момента включения в исследование больным основной группы была назначена местная терапия ТХФ. На протяжении 2 недель пациенты наносили дважды в сутки ТХКФ на коленные суставы, выдавливая полоску крема длиной 4–5 см. В комплексное лечение боли входили также различные виды физиолечения и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (диклофенак в суточной дозе 100 мг), которые принимались больными ежедневно, а после уменьшения выраженности боли – только по требованию, то есть при усилении болей в суставах. Пациенты контрольной группы получали только НПВС в сочетании с физиолечением. Принцип их назначения был таким же, как и в основной группе.

На момент включения в исследование и в контрольные сроки наблюдения (через одну и две недели лечения) оценивались выраженность боли в суставах по ВАШ в покое и при ходьбе, индекс WOMAC (Western Ontario and McMAster Universities Osteorthritis Index) боли и функции [5], процент положительных результатов, а также потребность в НПВС.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета STATISTICA. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартное отклонение (SD). Достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка полученных результатов показала, что включение в комплексное лечение боли при ОАКС ТХКФ положительно влияет на симптомы заболевания (исходные, а также в контрольные сроки наблюдения значения выраженности боли по ВАШ в покое и при ходьбе, WOMAC боли и функции в основной группе представлены в *таблице 1*).

***Таблица 1.*** Динамика клинических показателей в основной группе

***Table 1.*** Dynamics of clinical scores in the treatment group

| Показатели | Исходно | Через 1 нед. | Через 2 нед. |
|---|---|---|---|
| ВАШ покоя | 33,47 ± 5,67 | 24,77 ± 4,65** | 20, 74 ± 3,28* |
| ВАШ при ходьбе | 56,82 ± 5,45 | 33,65 ± 5,64* | 31,77 ± 4,49* |
| WOMAC боли | 152,42 ± 35,54 | 96,63 ± 44,32* | 94,75 ± 41,34* |
| WOMAC функции | 549,91 ± 110,88 | 411,77 ± 111,65 | 354,67 ± 110,24* |

Достоверность различий с исходными значениями: * p < 0,01. – ** p < 0,05.

**Таблица 2.** Динамика клинических показателей в контрольной группе

**Table 2.** Dynamics of clinical scores in the control group

| Показатели | Исходно | Через 1 нед. | Через 2 нед. |
|---|---|---|---|
| ВАШ покоя | 32,64 ± 6,22 | 29,28 ± 5,43 | 28,78 ± 4,78 |
| ВАШ при ходьбе | 55,47 ± 4,28 | 40,41 ± 4,98* | 39,85 ± 5,91* |
| WOMAC боли | 150,44 ± 21,87 | 129,54 ± 38,44* | 118,24 ± 39,40* |
| WOMAC функции | 549,67 ± 9,98 | 441,22 ± 10,21 | 418,28 ± 10,14 |

Достоверность различий с исходными значениями: * p < 0,01.

Так, уже через неделю проводимой терапии в основной группе выраженность боли по ВАШ в покое и при ходьбе снизилась по сравнению с исходными значениями с 33,47 ± 5,67 и 56,82 ± 5,45 до 24,77 ± 4,65 и 33,65 ± 5,64 мм соответственно (p<0,01 для ВАШ при ходьбе, p<0,05 для ВАШ покоя). Достоверно отличались от исходных и значения индекса WOMAC боли (исходно 152,42 ± 35,54 и 96,63 ± 44,32 мм (p<0,01) через неделю ежедневного применения ТХКФ по схеме, указанной выше). Значение индекса WOMAC функции не достигло достоверных различий с исходным. Полностью отказаться от приема НПВС смогли 12 (35,3%) пациентов.

В контрольной группе через неделю терапии также наблюдалась положительная динамика клинических показателей, однако достоверных различий с исходными значениями не достигли ВАШ в покое и WOMAC функции (*табл. 2*).

Далее, в соответствии с протоколом исследования, больные ОАКС основной группы применяли ТХКФ в течение последующей недели по вышеуказанной схеме. Через две недели терапии положительное влияние ТХКФ на симптомы ОАКС сохранялось, о чем свидетельствует динамика значений выраженности боли по ВАШ в покое и при ходьбе, индекса WOMAC боли (достоверность различий с исходными значениями сохранялась). К концу второй недели лечения значение индекса WOMAC функции в основной группе достоверно отличалось от исходного: 549,91 ± 110,88 мм исходно и 354,67 ± 110,24 мм через две недели наблюдения (p<0,01) (*табл. 1*). Через две недели от начала исследования в основной группе, больные которой применяли ТХКФ в комплексном лечении ОАКС, полностью отказаться от приема небезопасных НПВС смогли 26 (76,5%) пациентов.

В контрольной группе через две недели лечения по-прежнему достоверные различия с исходными значениями были отмечены только для выраженности боли по ВАШ при ходьбе и WOMAC боли (*табл. 2*). Выраженность боли по ВАШ в покое, а также WOMAC функции так и не достигли достоверных различий с исходными значениями. От приема НПВС смогли полностью отказаться 9 (45%) больных.

При сравнении основной и контрольной групп выявлены достоверные различия выраженности боли по ВАШ в покое (20,74 ± 3,28 и 28,78 ± 4,78 мм соответственно (p<0,05)) и при ходьбе (31,77 ± 4,49 и 39,85 ± 5,91 соответственно (p<0,05)), а также индекса WOMAC боли (94,75 ± 41,34 и 118,24 ± 39,40 соответственно (p<0,05)) – через 2 недели наблюдения (*рис. 1*).

В основной группе положительные результаты были достигнуты у 18 (52,9%) наблюдаемых через неделю и у 26 (76,5%) – через две недели лечения. В контрольной группе положительные результаты терапии имели место у 9 (45%) и 13 (65%) больных через неделю и две недели наблюдения соответственно (*рис. 2*).

## ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что локальная терапия ТХКФ в комплексном лечении ОАКС эффективна.

В основной группе достоверные различия с исходными значениями выраженности боли в суставах по ВАШ в покое и при ходьбе, а также индекса WOMAC боли были отмечены нами уже через неделю наблюдения (p<0,01 для ВАШ при ходьбе и WOMAC боли, p<0,05 для ВАШ покоя). Через две недели применения ТХКФ достоверность различий вышеназванных показателей сохранялась

**Рисунок 1.** Динамика индекса WOMAC боли в основной группе и контроле (p<0,01 через 1 и 2 недели наблюдения)

**Figure 1.** Dynamics of WOMAC pain scores in the treatment and control groups (p<0,01 in 1 and 2 weeks of observation)

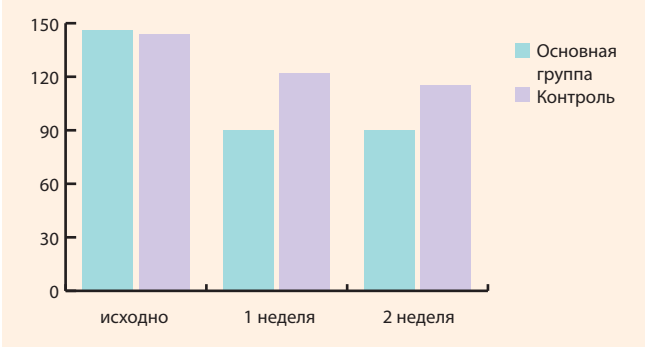
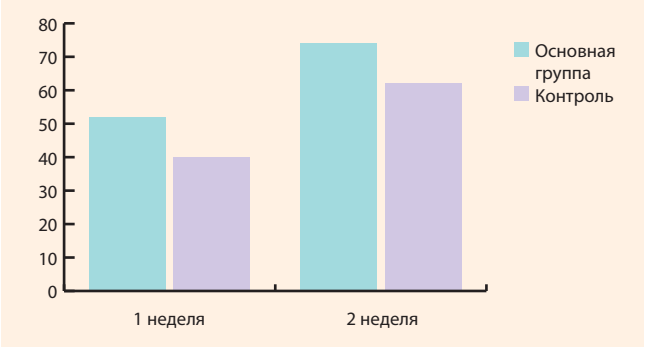



**Рисунок 2.** Процент положительных результатов в основной группе и контроле (p<0,01 через 1 и 2 недели наблюдения)

**Figure 2.** Proportion of positive outcomes in the treatment and control groups (p<0.01 in 1 and 2 weeks of observation)



и была достигнута и для индекса WOMAC функции ($p<0,01$). В контроле через две недели лечения значения выраженности боли по ВАШ в покое, индекса WOMAC функции так и не достигли достоверных различий с исходными.

При сравнении основной и контрольной групп нами сделан вывод, что включение в комбинированную терапию боли при ОАКС ХТКФ делает ее более эффективной. В контрольные сроки наблюдения нами отмечены достоверные различия в значениях выраженности боли по ВАШ в покое и при нагрузке, а также индекса WOMAC боли в основной группе и контроле ($p<0,05$). Положительные результаты лечения были достигнуты у большего процента больных основной группы через неделю и две недели терапии ($p<0,05$). Потребность в НПВС была ниже в основной группе во все сроки наблюдения в сравнении с контролем.

По-видимому, эффективность ХТКФ обусловлена его составом, обладающим противовоспалительным и обезболивающим свойствами. Крем содержит мелоксикам, хондроитин, в качестве вспомогательных веществ – пропиленгликоль и димексид. Пропиленгликоль является мощным растворителем для лекарственных средств, димексид обладает противовоспалительным и местным анальгезирующим действием, легко проникает через любые биологические мембраны. Таким образом, дополнительные компоненты препарата ТХКФ повышают проницаемость основных лекарственных средств, усиливая их положительное влияние на воспаление и боль.

Следует также отметить, что при использовании в нашем исследовании ТХКФ не было отмечено каких-либо побочных эффектов препарата, он хорошо переносился всеми пациентами.

Поступила/Received 27.04.2019

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**


1. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.-P., Branko J., Brandy M.L. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014:2–11.
2. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. М., 2017. [Management of patients with osteoarthritis and co-morbidity in general medical practice. Clinical guidelines. M. 2017] (In Russ)
3. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of the arthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1039–1049.
4. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 1957;16:494–501.
5. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H. et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol*. 1998;15:1833–1840.

# ТЕРАФЛЕКС®

## В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА И БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Отсутствие рисков

СС – риски

ЖКТ – риски

СС – риски + ЖКТ – риски

### Шаг 1
**КУПИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА**

**2–3 таблетки в сутки не более 5 дней[1]**

- Сила обезболивающего действия сопоставима с опиоидными анальгетиками[5]
- Максимальная сердечно-сосудистая безопасность[6]
- Без рецепта

**2 капсулы 3 раза в сутки до 21 дня[3]**

Уменьшение боли и хондропротективное действие с первых дней терапии[10]

**2–3 раза в сутки до 2 недель[4]**

Единственная топическая комбинация мелоксикама и хондроитина, усиливающих действие друг друга[9]

### Шаг 2
**СОХРАНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ХРЯЩА И УМЕНЬШЕНИЕ СИМПТОМАТИКИ**

**2–3 капсулы в сутки* 90 дней****

- Комбинация глюкозамина и хондроитина в клинически доказанных эффективных суточных дозах[7]
- Уменьшение боли и увеличение объема движений в суставах и спине[7]
- Экономичная упаковка Терафлекс® №200 рассчитана на полный 3-месячный курс лечения[8]

РЕКЛАМА

* Первые 3 недели назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки, в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки[2]. ** От 3 до 6 месяцев[2]. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Терапив 275. Рег. уд. № ЛП-004892 от 19.06.2018 г. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс. Рег. уд. № П N015287/01 от 08.08.2008 (дата переоформления – 05.04.2017). 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс Адванс. Рег. уд. № ЛС-002678 от 13.08.2010 (дата переоформления – 04.07.2016). 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс Хондрокрем Форте. Рег. уд. № ЛП-000276 от 17.02.2011 (дата переоформления – 05.04.2017). 5 Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. Osteoarthritis Cartilage. 2016 Jun;24(6):962-72. 6 Среди НПВП. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med. 2011 Sep;8(9):e1001098. 7 Комбинация глюкозамина 1500мг/сутки и хондроитина 1200мг/сутки эффективно уменьшает боль и другие симптомы заболевания на ранних стадиях ОА. Светлова М.С.Патогенетическое лечение остеоартроза коленных суставов // Современная ревматология. - 2012. - №3. - с.44-49. 8 При применении в соответствии с инструкцией препарата Терафлекс от 05.04.2017. 9. В составе бренда Терафлекс®. 10. Терафлекс Адванс способствует достоверному снижению болевого синдрома у больных, страдающих ОА, уже на 10 день терапии. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., Гриценко Г.Н., Орлик Т. В., Дзеровић Н.И. и др. Эффективность препарата Терафлекс адванс: результаты нового мультицентрового исследования. Газета «Новости медицины и фармации» 20 (346) 2010.

**Информация предназначена для медицинских специалистов.**

**Терапив 275.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. МНН или группировочное название: напроксен. Показания к применению: заболевания опорно-двигательного аппарата (ревматическое поражение мягких тканей, остеоартроз периферических суставов и позвоночника, в том числе с радикулярным синдромом, тендовагинит, бурсит); болевой синдром слабой или умеренной степени выраженности: невралгия, боли в костях, мышцах, поясничном отделе позвоночника, болевой синдром при растяжениях и ушибах; головная боль, мигрень; альгодисменорея, зубная боль; в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний уха, горла, носа с выраженным болевым синдромом; лихорадочный синдром при «простудных» и инфекционных заболеваниях. Способ применения и дозы: принимать внутрь с достаточным количеством воды. Рекомендуемая схема терапии: взрослые, дети от 15 лет - суточная доза для облегчения боли составляет 2-3 таблетки (550-825 мг). Максимальная суточная доза - 3 таблетки. Длительность применения - не более 5 дней. В качестве жаропонижающего средства - начальная доза 2 таблетки, далее принимается по 1 таблетке каждые 8 часов. Для предупреждения и лечения приступов мигрени и гинекологических болей (вкл. менструальные) начальная доза - 2 таблетки (550 мг), далее при необходимости - по 1 таблетке каждые 8-12 часов. Максимальная суточная доза - 3 таблетки. Пациентам старше 65 лет следует принимать препарат по мере необходимости каждые 12 часов. Противопоказания: гиперчувствительность к напроксену или напроксену натрия. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) Период после проведения аортокоронарного шунтирования. Эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) в фазе обострения. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови. Цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения. Декомпенсированная сердечная недостаточность. Выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени. Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин), гиперкалиемия. Беременность, период грудного вскармливания. Детский возраст до 15 лет. С осторожностью: ИБС, цереброваскулярные заболевания, застойная сердечная недостаточность, дислипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, нарушение функции почек (КК 30-60 мл/мин.), язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, диагностированная Helicobacter pylori, пожилой возраст, системные заболевания соединительной ткани, длительное применение НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, сопутствующая терапия антикоагулянтами, антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикоидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин). Побочное действие: возможно развитие пептической язвы, перфорации или ЖК кровотечения; эозинофилия, гранулоцитопения, тромбоцитопения; головная боль, головокружение, сонливость; нарушения сна, невозможность концентрироваться; нарушение зрения; шум в ушах, нарушение слуха; ощущение сердцебиения; одышка; запор, боль в животе, диспепсия, тошнота, диарея; кожный зуд, сыпь; жажда, повышенное потоотделение. При терапии НПВП сообщалось о появлении отеков и повышении артериального давления. Особые указания: при лечении антикоагулянтами учитывать, что напроксен может увеличивать время кровотечения; не применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой, другими НПВП; может снижаться антигипертензивное действие пропранолола и других бета-адреноблокаторов и мочегонное действие диуретиков. Необходимо учитывать все возможные лекарственные взаимодействия. Не превышайте доз, указанных в инструкции, следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Следует избегать приема напроксена в течение 48 часов до хирургического вмешательства. Применение напроксена может влиять на фертильность, не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. Каждая таблетка препарата содержит приблизительно 25 мг натрия, учитывать при ограничении потребления соли. Напроксен замедляет скорость реакции у пациентов, учитывать при управлении автомобилем и выполнении задач, требующих повышенного внимания. Рег. номер: ЛП-004892, инструкция по применению от 19.06.2018. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

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

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

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

L.RU.MKT.CC.02.2019.2569

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ТРЕБУЕТСЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА.

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-86-91

# Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях

## (ПО ДАННЫМ ФГБНУ НИИР ИМ. В.А. НАСОНОВОЙ)

**Д.В. БУХАНОВА, Б.С. БЕЛОВ, Г.М. ТАРАСОВА, С.К. СОЛОВЬЕВ, Л.П. АНАНЬЕВА, Т.В. ПОПКОВА, А.В. ГОРДЕЕВ, Ю.В. МУРАВЬЕВ, С.И. ГЛУХОВА**

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

*Информация об авторах:*

**Буханова Дарья Валерьевна –** аспирант лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: rheumodaria@yandex.ru

**Белов Борис Сергеевич –** д.м.н., зав. лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: belovbor@yandex.ru

**Тарасова Галина Михайловна –** к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел. +7 (495) 109-29-10; e-mail: verizubgm@gmail.com

**Соловьев Сергей Константинович –** д.м.н., проф., зав. лабораторией интенсивных методов терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: sksoloviev@mail.ru

**Ананьева Лидия Петровна –** д.м.н., проф., зав. лабораторией микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: ananieva@irramn.ru

**Попкова Татьяна Валентиновна –** д.м.н., зав. лабораторией системных ревматических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: popkovatv@mail.ru

**Гордеев Андрей Викторович –** д.м.н., профессор, зав. лабораторией ранних артритов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: avg1305@yandex.ru

**Муравьев Юрий Владимирович –** д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: murawyu@mail.ru

**Глухова Светлана Ивановна –** к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем ревматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: sveglukhova@yandex.ru

**РЕЗЮМЕ**

**Цель.** Изучение спектра, частоты и факторов риска коморбидных инфекций при ревматических заболеваниях (РЗ) у стационарного контингента больных, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в течение 1 года.

**Материалы и методы.** В исследование включено 245 больных с РЗ: 122 больных страдали ревматоидным артритом, 62 – системной красной волчанкой, 61 – системной склеродермией. Все больные были опрошены врачом-исследователем с заполнением соответствующей анкеты. При необходимости дополнительную информацию получали при анализе медицинской документации.

**Результаты.** В спектре инфекций у пациентов с РЗ преобладали инфекции дыхательных путей и лор-органов. Частота серьезных инфекций (СИ) на протяжении РЗ в изучаемой когорте составила 23,7–38,1%. Влияние на частоту определенных инфекций, в т. ч. и СИ, оказывают длительность и вариант течения РЗ, коморбидные заболевания, проводимая иммуносупрессивная терапия.

**Выводы:** полученные данные свидетельствуют о значимости инфекций в ревматологии. Высокий процент обострения РЗ на фоне инфекции, преобладание инфекций дыхательных путей, в т. ч. СИ, диктуют необходимость проведения вакцинопрофилактики на ранних стадиях РЗ.

*Ключевые слова:* *инфекции, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, пневмонии*

*Для цитирования:* Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Соловьев С.К., Ананьева Л.П., Попкова Т.В., Гордеев А.В., Муравьев Ю.В., Глухова С.И. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). *Медицинский совет.* 2019; 9: 86-91. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-86-91.

*Конфликт интересов:* авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Comorbid infections in rheumatic diseases

## (ACCORDING TO FSBI RIR NAMED AFTER V.A. NASONOVA)

**Daria V. BUKHANOVA, Boris S. BELOV, Galina M. TARASOVA, Sergey K. SOLOVIEV, Lidia P. ANANYEVA, Tatyana V. POPKOVA, Andrey V. GORDEEV, Yuri V. MURAVYOV, Svetlana I. GLUKHOVA**

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

*Author credentials:*

**Bukhanova Daria Valeryevna –** Postgraduate Student of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: rheumodaria@yandex.ru

**Belov Boris Sergeevich –** Dr. of Sci. (Med), Head of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: belovbor@yandex.ru

**Tarasova Galina Mikhailovna –** Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory for Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel.. +7 (495) 109-29-10; e-mail: verizubgm@gmail.com

**Soloviev Sergey Konstantinovich –** Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Laboratory of Intensive Therapy Methods of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: ksoloviev@mail.ru

**Ananyeva Lidia Petrovna –** Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Laboratory of Microcirculation and Inflammation of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: ananieva@irramn.ru

**Popkova Tatyana Valentinovna –** Dr. of Sci. (Med), Head of the Laboratory of Systemic Rheumatic Diseases of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: popkovatv@mail.ru

**Gordeev Andrey Viktorovich –** Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Early Arthritis Laboratory of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: avg1305@yandex.ru

**Muravyov Yuri Vladimirovich –** Dr. of Sci. (Med), Professor, Leading Researcher of the Comorbid Infections and Drug Therapy Safety Monitoring Laboratory of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: murawyu@mail.ru

**Glukhova Svetlana Ivanovna –** Cand. of Sci. (Physics and Mathematics.), Senior Researcher of the Laboratory of Medical and Social Problems of Rheumatology of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: sveglukhova@yandex.ru

ABSTRACT

**Aim.** Study of spectrum, frequency and risk factors of comorbid infections in rheumatic diseases (RD) in the stationary contingent of patients hospitalized in the FSBI RIR named after V.A. Nasonova within 1 year.

**Patients and methods.** The study included 245 patients with RD: 122 patients suffered from rheumatoid arthritis, 62 - systemic lupus erythematosus, 61 - systemic scleroderma. All patients were interviewed by a doctor-researcher and filled in a questionnaire. If necessary, additional information was obtained during the analysis of medical records.

**Results.** In the spectrum of infections in patients with RD, respiratory tract and ENT infections prevailed. The frequency of serious infections (SI) during RD in the studied cohort was 23.7–38.1%. The frequency of certain infections, including SI, is influenced by the duration and variant of RD, comorbid diseases and immunosuppressive therapy.

**Conclusions:** the data obtained indicate the importance of infections in rheumatology. A high percentage of RD exacerbation against the background of infection, the prevalence of respiratory tract infections, including SI, dictate the need for vaccine prophylaxis at the early stages of RD.

*Keywords:* *infections, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, pneumonia*

*For citing:* Bukhanova D.V., Belov B.S., Tarasova G.M., Soloviev S.K., Ananyeva L.P., Popkov T.V., Gordeev A.V., Muravyov Y.V., Glukhova S.I. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI RIR named after V.A. Nasonova). *Meditsinsky Sovet*. 2019; 9: 86-91. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-86-91.

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

В современной ревматологии весьма актуальной является проблема коморбидных инфекций (КИ), формирование которых обусловлено как фоновым ревматическим заболеванием (РЗ), так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. КИ оказывают значимое влияние на морбидность и летальность, особенно при диффузных болезнях соединительной ткани. В частности, при ревматоидном артрите (РА) они развиваются в 1,5–2 раза чаще по сравнению с популяцией и являются второй по частоте причиной смерти этих пациентов. При системной красной волчанке (СКВ) частота КИ за последние 30 лет существенно не изменилась и составляет от 27 до 60%. В качестве причин смерти при СКВ инфекции занимают вторую позицию,

***Таблица 1.*** Характеристика больных, n (%) [а]
***Table 1.*** Characteristics of patients, n (%) (a)

| Нозология | РА, n = 122 | СКВ, n = 62 | ССД, n = 61 |
|---|---|---|---|
| Мужчины/женщины | 15/107 | 1/61 | 5/56 |
| Возраст, лет | 45,25 ± 15,89 | 36,25 ± 14,16 | 51,25 ± 12,41 |
| Длительность заболевания, мес. | 172,5 ± 158,7 | 158,75 ± 132,52 | 157,25 ± 140,6 |
| Хроническое заболевание почек | 3 (2,4) | 18 (29) [б] | 2 (3,2) |
| Хроническое заболевание легких | 9 (7,3) | 13 (21) | 24 (39) [в] |
| Терапия ГК > 7,5 мг/сут | 38 (31) | 62 (100) [г] | 29 (47,5) |
| Терапия ГИБП | 30 (24) | 13 (21) | 7 (11) |
| Ухудшение течения РЗ на фоне инфекции | 49 (40,2) | 23 (31,5) | 22 (35,5) |
| Учащение/появление новых инфекций на фоне РЗ | 40 (32,8) | 20 (31,8) | 15 (24,2) |
| Изменение схемы терапии РЗ в связи с инфекцией | | | |
| • временная отмена с последующим снижением дозы или заменой на другой препарат | 8 (6,6) | 6 (9,5) | 3 (4,8) |
| • временная отмена с возобновлением прежней схемы | 55 (45) [д] | 17 (27) | 14 (22) |

[а] Если не указано иначе. – [б] p < 0,0003. – [в] p = 0,043. – [г] p = 0,037. – [д] p = 0,025.

уступая лишь активности болезни, а в ряде случаев опережая ее, и, по данным мультивариантного анализа, относятся к основным предикторам летального исхода [1].

По мнению экспертов EULAR, учитывая значимость проблемы, представляется необходимым проведение работ по изучению распространенности КИ при РЗ. При этом немаловажным является поиск факторов риска КИ, а также взаимосвязь последних с клиническими характеристиками РЗ и влияние на течение фонового заболевания.

**Цель исследования**: изучение частоты и структуры КИ у стационарного контингента больных системными РЗ в ходе одномоментного ретроспективного исследования.

**Материалы и методы**: в исследование включены 245 пациентов (224 женщины, 21 мужчина, средний возраст 49,33 ± 13,72 года), последовательно госпитализированных в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в течение 1 года. 122 больных страдали РА, 62 – СКВ, 61 – системной склеродермией (ССД). Диагноз РА ставили в соответствии с критериями ACR/EULAR-2010, СКВ – SLICC-2012, ССД – ACR/EULAR-2013 [2–4]. Выделение диффузной и лимитированной форм ССД проводили в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по ревматологии [5]. Характер течения СКВ определяли согласно рабочей клинической классификации, предложенной В.А. Насоновой [6].

В исследуемой когорте преобладали жители г. Москвы (70%). Все больные были опрошены врачом-исследователем с заполнением соответствующей анкеты. При необходимости дополнительную информацию получали при анализе медицинской документации. Исследование одобрено Комитетом по этике, информированное согласие получено у всех больных.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., USA), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из *таблицы 1*, хронические заболевания почек чаще наблюдали среди больных СКВ (p < 0,001), хронические болезни легких – при ССД (p < 0,05). Пациенты с СКВ значимо чаще получали глюкокортикоиды (ГК) в суточной дозе, превышающей 7,5 мг в перерасчете на преднизолон (p = 0,037). Указанные различия согласуются с характеристиками течения и подходами к терапии больных РЗ в современных условиях.

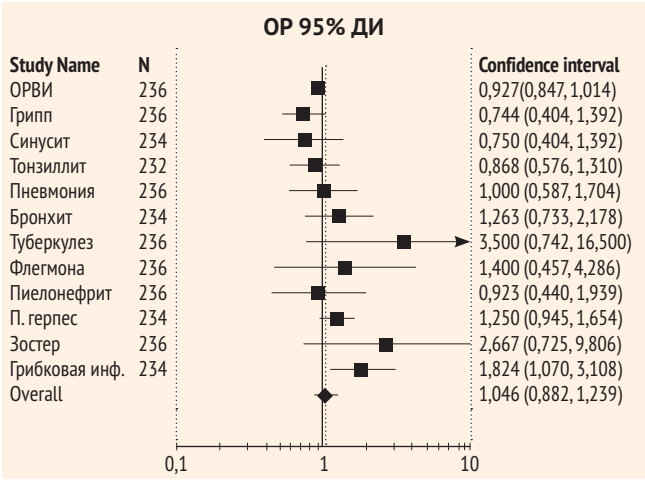
Ухудшение течения РЗ на фоне инфекции отметили более трети пациентов. Обусловленная инфекцией временная отмена терапии РЗ с последующим ее возобновлением по прежней схеме имела место среди больных РА значимо чаще по сравнению с другими рассматриваемыми нозологиями (p = 0,025). Отмена терапии РЗ в связи с инфекцией с последующей корректировкой лечебной схемы (уменьшение дозы антиревматического средства или замена на другой препарат) колебалась в среднем от 5 до 10% в зависимости от РЗ. Существенная часть пациентов отметила учащение или появление новых инфекций на фоне РЗ.

Спектр инфекций у исследуемых пациентов представлен в *таблице 2*.

***Таблица 2.*** Спектр инфекций у больных РЗ, абс. (%)
***Table 2.*** Infection spectrum in RD patients, abs. (%)

| Инфекции | РА, n = 117 | СКВ, n = 55 | ССД, n = 60 | Всего, n = 232 |
|---|---|---|---|---|
| ОРВИ | 101 (86,3) | 51 (92,7) | 55 (91,7) | 207 (89,2) |
| Грипп/ГПЗ | 32 (27,4) | 14 (25,5) | 14 (23,3) | 60 (25,9) |
| Острый синусит | 15 (12,8) | 11 (20,0) | 4 (6,7) | 30 (12,9) |
| Пневмония | 22 (18,8) | 17 (30,9) | 11 (18,3) | 50 (21,6) |
| Острый бронхит | 25 (21,4) | 11 (20,0) | 15 (25,0) | 51 (22,0) |
| Флегмоны/абсцессы кожи | 3 (2,6) | 7 (12,7) | 18 (30,0) | 28 (12,1) |
| Др. инфекции кожи | 6 (5,1) | 8 (14,5) | 2 (3,3) | 16 (6,9) |
| Пиелонефрит | 10 (8,5) | 14 (25,5) | 7 (11,7) | 31 (13,4) |
| Herpes simplex | 54 (46,2) | 21 (38,2) | 16 (26,7) | 91 (39,2) |
| Herpes zoster | 8 (6,8) | 11 (20,0) | 3 (5,0) | 22 (9,5) |
| Кишечная инфекция | 12 (10,3) | 4 (7,3) | 2 (3,3) | 18 (7,8) |
| Грибковая инфекция | 31 (26,5) | 10 (18,2) | 7 (11,7) | 48 (20,7) |
| Туберкулез | 7 (6,0) | 1 (1,8) | 0 | 8 (3,4) |

● ***Рисунок 1.*** Риск развития инфекций у больных РА
● ***Figure 1.*** Risk of developing infections in RA patients




Как видно из *таблицы 2*, превалирующими были инфекции дыхательных путей и лор-органов, за ними следовали герпес-вирусные инфекции различной локализации, микозы и инфекции мочевыводящих путей.

Частота серьезных инфекций (СИ), т. е. требовавших госпитализации пациента, на фоне РЗ в изучаемой когорте составила 38,1% среди больных СКВ, 26,2% – ССД, 23,7% – РА (*рис. 1*). Наиболее частой СИ была пневмония – у пациентов с РА – 62,9%, ССД – 62,5%, СКВ – 61,9%.

При анализе групп больных в зависимости от нозологий выявлено следующее.

Среди больных РА обострение заболевания на фоне инфекции чаще наблюдалось у женщин по сравнению с мужчинами (50,5 и 15,38% соответственно, p = 0,017). Риск обострения РА на фоне инфекции значимо нарастал в течение первых 6 лет заболевания (ОР 5,6 95% ДИ 1,4–21,8, p = 0,001). Развитие РА вело к значимому нарастанию частоты грибковых инфекций, по сравнению в таковой до заболевания (ОР 1,82 95% ДИ 1,07–3,1, p = 0,023), при этом связи с возрастом пациента не выявлено (*рис. 2*).

Отмечено значимое нарастание риска пневмоний у больных РА с сопутствующим сахарным диабетом (ОР 4,9 95% ДИ 2,3–10,43, p = 0,002) и хронической сердечной недостаточностью (ОР 5,8 95% ДИ 2,7–12,2, p<0,0001).

Стадия и функциональный класс заболевания не оказывали значимого влияния на развитие инфекций. К сожалению, ретроспективный характер исследования не позволил проанализировать влияние активности РА на частоту и тяжесть инфекций.

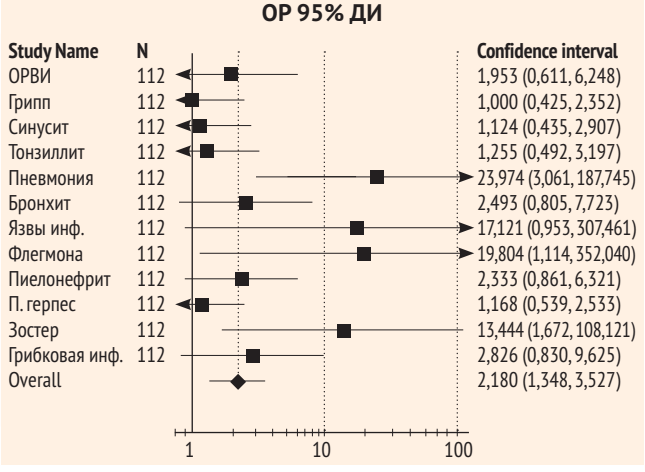
Применение ГК в анамнезе у больных РА повышало риск развития СИ (ОР 2,68 , 95% ДИ 1,3–5,6, p = 0,005). Среди больных, получавших ГИБП, эпизоды острого/обострения хронического бронхита встречались значимо чаще, чем без ГИБП, – 43,5 и 16% соответственно (p = 0,004). На фоне терапии ГИБП было отмечено три случая инфекций, расцененных как СИ – пневмония – 2, острый бронхит – 1. Значимой ассоциации нарастания частоты СИ на фоне применения ГИБП не получено (p = 0,56).

Риск пневмоний у пациентов с СКВ значимо нарастал в связи с развитием основного заболевания (ОР = 23,97 95% ДИ 3,1–187,7, p < 0,001) (*рис. 2*). При остром течении СКВ пневмонии встречались значимо чаще, чем среди пациентов с подострым и хроническим течением (ОР = 4,41, 95% ДИ 1,12–17,35, p = 0,009). Аналогичная значимая взаимосвязь для гриппа и гриппоподобных заболеваний получена при проведении корреляционного анализа по Спирмену (r = 0,31, p = 0,031). Кроме того, наличие СКВ ассоциировалось с повышенным риском заболеваемости инфекцией, вызванной Herpes. zoster – HZ (ОР = 13,4 95% ДИ 1,7–108,1, p = 0,004), а также инфекциями кожи и мягких тканей в виде флегмон и абсцессов (ОР = 19,8 95% ДИ 1,1–352,0, p = 0,012). Отмечено значимое повышение вероятности инфицирования кожных покровов при наличии АФС (ОР = 11,25, 95% ДИ 3,5–49,9, p = 0,001). Значимой ассоциации частоты инфекций с возрастом больных СКВ не наблюдали.

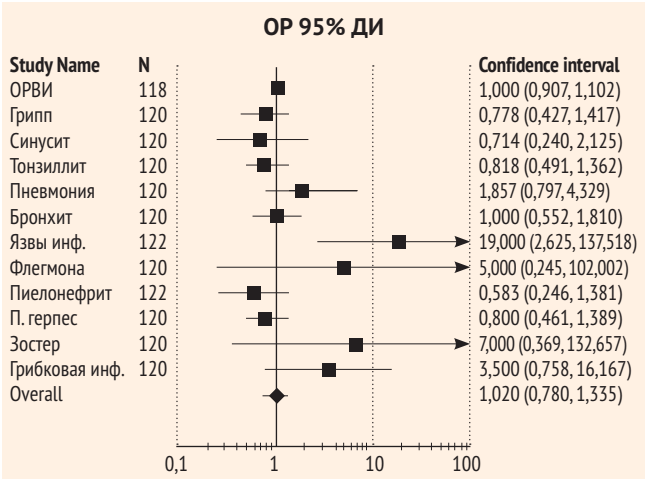
Анализ влияния терапии СКВ показал, что суммарная доза циклофосфана имела значимую ассоциацию с частотой развития острого бронхита (r = 0,415, p = 0,043) и инфекциями, обусловленными вирусом простого герпеса (r = 0,57, p = 0,003). Если в течение первых 12 мес. заболевания отмечен только один эпизод СИ, то при длительности заболевания до 36 мес. уже 41% пациентов имели в анамнезе СИ (что составляло 36,8% всех эпизодов СИ в когорте). Среди 12 больных, получавших терапию ритуксимабом, отмечено 3 случая опоясывающего герпеса, развившегося в интервале 2 нед. – 6 мес. от момента инфузии, а также 1 случай герпетической пневмонии, возникшей после введения препарата во время госпитализации.

Для больных ССД также был выявлен ряд закономерностей. Так, нарастание частоты инфицирования кожных покровов отмечалось после дебюта ССД (ОР 19, 95% ДИ 2,6–137,5, p < 0,001) (*рис. 3*). Частота ОРВИ значимо увеличивалась при наличии фонового интерстициального поражения легких (33,3 и 15,6% соответственно, p = 0,039). Выявлены значимая ассоциация HZ-инфекции с диффузной формой заболевания (p = 0,039) и значимая взаимос-

● ***Рисунок 2.*** Риск развития инфекций у больных СКВ
● ***Figure 2.*** Risk of developing infections in SLE patients



● ***Рисунок 3.*** Риск развития инфекций у больных ССД
● ***Figure 3.*** Risk of developing infections in SSc patients




вязь суммарной дозы ЦФ, составляющей ≥ 20 г с развитием инфицированных язв (p = 0,006) и цистита (p = 0,025).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Во втором десятилетии XXI в. проблема коморбидных инфекций при РЗ остается весьма значимой. Как свидетельствуют результаты нашего исследования, у значительной части пациентов развитие РЗ приводило как к учащению, так и появлению новых инфекций, а сами инфекции, в свою очередь, приводили к обострению РЗ, даже если базисная терапия не отменялась. Полученные результаты также согласуются с данными мировой литературы о влиянии коморбидных заболеваний на частоту и тяжесть инфекций на фоне РЗ. Так, в индексах, разработанных американскими и британскими исследователями, значимыми факторами риска КИ при РА были коморбидные заболевания – хронические болезни почек и легких, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет [7, 8].

Частота СИ на фоне РЗ, по нашим данным, колеблется от 23,1 до 38,1%. В исследовании, проведенном в Китае D. Chen и соавт., СИ были выявлены у 37% пациентов с СКВ, что сопоставимо с нашими результатами. Также немаловажно, что риск инфекций наиболее высок в первые 3–5 лет заболевания, что подчеркивает необходимость более ранней профилактики и постоянного мониторинга инфекций у пациентов с СКВ, особенно среди получающих иммуносупрессивную терапию [9–11].

Для ССД значимыми были инфекции кожи и мягких тканей, что является следствием особенностей заболевания – трофических нарушений, тяжелой тканевой ишемии с последующим образованием язв и некрозов.

Следует отметить, что в структуре СИ первое место занимают инфекции нижних дыхательных путей. По данным зарубежных авторов, частота пневмоний при РА колеблется в пределах 1,7–4,02 на 100 пациенто-лет, при этом риск развития составляет 1,68 (1,46–1,95) в сравнении со здоровым контролем [12, 13]. Пневмонии встречаются в 22–43% случаев всех СИ у пациентов с РА и примерно в 37% – при СКВ [12, 14, 15]. Наиболее частым возбудителем внебольничной пневмонии в популяции является *Streptococcus pneumoniae*. При СКВ инфекции любых локализаций пневмококковой природы составляют 7–11,1% в спектре СИ [16].

Приведенные выше данные подчеркивают значимость вакцинации как одного из основных инструментов профилактики пневмококковой инфекции. В конце 1970-х гг. проведен ряд краткосрочных исследований, касавшихся вакцинации пациентов с РЗ против пневмококковой инфекции. В дальнейшем это направление стало активно развиваться. В рекомендациях EULAR-2011 отмечена необходимость иммунизации всех пациентов с РЗ вакциной против пневмококковой инфекции при отсутствии противопоказаний [17]. В дальнейшем был опубликован целый ряд работ, касающихся пневмококковой вакцинации пациентов с РЗ, в т. ч. и в России. На материале ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было показано, что пневмококковая вакцинация пациентов с РА и СКВ отличается приемлемыми параметрами безопасности, иммуногенности и эффективности. В течение 1 года наблюдения эффективность вакцинации составляла 93,3% у пациентов с СКВ и 100% – у пациентов с РА. В дальнейшем на протяжении 5-летнего наблюдения эффективность вакцинации при РА составила 95% [18, 19].

Герпес-вирусные инфекции различной локализации заняли второе место по частоте среди наших больных. Встречаемость этой инфекции в популяции имеет тенденцию к нарастанию с течением времени. Многочисленные исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют о повышении риска возникновения HZ-инфекции и ее осложнений у пациентов с нарушениями иммунитета, связанных как с основным заболеванием, так и иммуносупрессивной терапией. По сводным данным, частота HZ-инфекции среди больных СКВ в 2–4 раза превышает популяционную и может достигать 24,6 случая на 1000 пациенто-лет [20].

Изложенные данные повышают значимость вопроса о вакцинации против HZ-инфекции у больных РЗ. Согласно рекомендациям EULAR, HZ-вакцинация целесообразна только при наличии антител к этому возбудителю для исключения первичного заражения [17]. Подчеркивается необходимость проведения крупных проспективных исследований для дальнейшей оценки безопасности вакцины, особенно при лечении ГИБП. Большие надежды связывают с созданием и быстрым внедрением в клиническую практику инактивированных или субъединичных вакцин против HZ, что позволит повысить их безопасность [20].

Таким образом, в наступившем XXI в. вопросы КИ при РЗ по-прежнему сохраняют свою значимость. При этом весьма актуальной представляется проблема пневмоний, которые лидируют в структуре СИ среди больных ревматологического круга. Необходимо продолжение исследований, затрагивающих различные стороны данной проблемы, в т. ч. эффективность и безопасность вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции.

Поступила/Received 08.04.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Edwards C.J., Lian T.Y., Badsha H., et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus*. 2003;12(9):672-6. https://doi.org/10.1191/0961203303lu452oa.
2. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580-8.DOI: 10.1136/ard.2010.138461.
3. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
4. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J., et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098.
5. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017:142-143. [Russian clinical recommendations. Rheumatology. Edited by E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2017:142-143.] (In Russ.)
6. Насонова ВА. Системная красная волчанка. М., 1972. [Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. M., 1972.] (In Russ.)
7. Zink A., Manger B., Kaufmann J., et al. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9):1673-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203341.
8. Crowson C.S., Hoganson D.D., Fitz-Gibbon P.D., Matteson E.L. Development and validation of a risk score for serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Sep;64(9):2847-55. doi: 10.1002/art.34530.
9. Chen D., Xie J., Chen H., et al. Infection in Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum, Drug Resistance, Outcomes, and Risk Factors. *J Rheumatol.* 2016 Sep;43(9):1650-6. doi: 10.3899/jrheum.151523.
10. Feldman C.H., Hiraki L.T., Winkelmayer W.C., et al. Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jun;67(6):1577-85. doi: 10.1002/art.39070.
11. Rúa-Figueroa Í., López-Longo J., Galindo-Izquierdo M., et al., Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Aug;47(1):38-45. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.01.010.
12. Smitten A.L., Choi H.K., Hochberg M.C., et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(3):387–93.
13. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R., et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002 Sep;46(9):2287-93.
14. Teh C.L., Wan S.A., Ling G.R. Severe infections in systemic lupus erythematosus: disease pattern and predictors of infection-related mortality. *Clin Rheumatol.* 2018 Aug;37(8):2081-2086. doi: 10.1007/s10067-018-4102-6.
15. Feldman C.H., Hiraki L.T., Winkelmayer W.C., et al. Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jun;67(6):1577-85. doi: 10.1002/art.39070.
16. Luijten R.K., Cuppen B.V., Bijlsma J.W., Derksen R.H. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus.* 2014 Dec;23(14):1512-6. doi: 10.1177/0961203314543918.
17. Van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O., et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):414–22. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.137216.
18. Тарасова Г.М., Белов Б.С., Буханова Д.В. и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(4):433-438. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-433-438. [Tarasova G.M., Belov B.S., Bukhanova D.V., et al. Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Scientific and practical rheumatology [Nauchno-prakticheskaja revmatologija*]. 2018; 56(4):433-438. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-433-438.] (In Russ.)
19. Буханова Д.В., Сергеева М.С., Белов Б.С. и др. Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения. *Современная ревматология.* 2018; 12(4):85-88. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-85-88. [Bukhanova D.V., Sergeeva M.S., Belov B.S., et al. Immunogenicity and efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of 5-year observation. *Modern rheumatology [Sovremennaja revmatologija].* 2018;12(4):85-88. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-85-88.] (In Russ.)
20. Chakravarty E.F. Incidence and Prevention of Herpes Zoster Reactivation in Patients with Autoimmune Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 Feb;43(1):111-121. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.010.



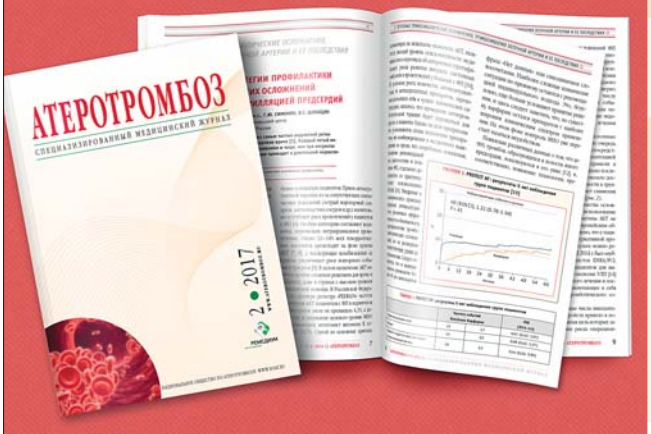
Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).

НОАТ НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ




В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ ГРУППА

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

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-92-95



# Перспективы анти-BLyS-терапии системной красной волчанки

**С.К. СОЛОВЬЕВ, А.А. МЕСНЯНКИНА, Е.А. АСЕЕВА**
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

*Информация об авторах:*

**Соловьев Сергей Константинович –** д.м.н., профессор, зав. лабораторией интенсивных методов терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», заслуженный врач РФ, ревматолог; тел.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: sksoloviev@mail.ru

**Меснянкина Анна Александровна –** младший научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», врач-ревматолог

**Асеева Елена Александровна –** к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», врач-ревматолог высшей категории

**РЕЗЮМЕ**

**Литературный обзор, посвященный анализу современных данных об эффективности белимумаба (БЛМ) при системной красной волчанке (СКВ). Приводятся данные о высокой эффективности БЛМ при высокой и средней активности СКВ у пациентов с поражением суставов, кожи и высокой иммунологической активностью. Описаны случаи комбинированного применения БЛМ и ритуксимаба (РТМ) при СКВ.**

*Ключевые слова:* *системная красная волчанка, генно-инженерные биологические препараты, комбинированная терапия, белимумаб, ритуксимаб*

*Для цитирования:* Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Асеева Е.А. Перспективы анти-BLyS-терапии системной красной волчанки. *Медицинский совет.* 2019; 9: 92-95. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-92-95.

*Конфликт интересов:* авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Prospects for anti-BLyS treatment of systemic lupus erythematosus

**Sergey K. SOLOVYEV, Anna A. MESNYANKINA, Elena A. ASEEVA**
Federal State Budgetary Institution Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova: 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 34a

*Author credentials:*

**Solovyov Sergey Konstantinovich –** Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Intensive Treatment Methods, Federal State Budgetary Scientific Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Honoured Doctor of the Russian Federation, Rheumatologist; tel.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: sksoloviev@mail.ru

**Mesnyankina Anna Aleksandrovna –** Junior Researcher of Laboratory of Intensive Treatment Methods, Federal State Budgetary Scientific Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology», Rheumatologist

**Aseeva Elena Aleksandrovna –** Cand. of Sci. (Med.) Senior Researcher of Laboratory of Intensive Treatment Methods, Federal State Budgetary Scientific Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Rheumatologist of superior expert category

**ABSTRACT**

**Review of literature on the analysis of current data on the efficacy of belimumab (BLM) in systemic lupus erythematosus (SLE). It provides data on the high efficacy of BLM in high and medium activity of SLE in patients with joints damage, skin lesions and high immunological activity. The paper describes clinical cases of a rituximab and belimumab combination therapy in SLE patients.**

*Keywords:* *systemic lupus erythematosus, genetic engineering biologic drugs, combination therapy, belimumab, rituximab*

*For citing:* Solovyev S.K., Mesnyankina A.A., Aseeva E.A. Prospects for anti-BLyS treatment of systemic lupus erythematosus. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 92-95. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-92-95.

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

Системная красная волчанка (СКВ) – мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1, 2]. В последние полвека значительно улучшилась пятилетняя выживаемость пациентов с СКВ (с 50 до 92–96%) [3], что может быть связано с появлением новых препаратов и методов терапии (пульс-терапия (ПТ), применение цито-

статических препаратов, высоких доз преднизолона, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), плазмаферез и др.), а также с более глубоким пониманием патогенеза заболевания и ранней диагностикой.

Основой терапии СКВ является применение глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков. Они оказывают мощный противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект неизбирательного действия. Применение терапии ГК, цитостатиками и их комбинации способствует уменьшению частоты рецидивов, увеличению продолжительности жизни и значительному снижению ранней и поздней летальности [4]. Однако многолетнее применение ГК у пациентов СКВ приводит к целому ряду негативных последствий, тяжесть которых нередко сопоставима с основным заболеванием. Так, назначение массивных доз ГК для купирования обострения и многолетнее применение средних доз с целью поддержания низкой активности заболевания приводит к необратимым органным повреждениям (НОП), которые связаны с влиянием ГК на костно-мышечную систему (остеопороз, остеонекроз, переломы костей), гомеостаз (тромбозы), эндокринную (гипергликемия, диабет, надпочечниковая недостаточность, дисплазия щитовидной железы), сердечно-сосудистую систему (атеросклероз, артериальная гипертензия), зрение (катаракта, глаукома) и др., что не только приводит к снижению качества жизни больных, но и существенно повышает стоимость лечения. Кроме того, применение этих препаратов ассоциировано с риском возникновения тяжелых бактериальных и вирусных инфекций [5–7].

Необходимость поиска новых моделей терапии СКВ основана на детальном изучении некоторых ключевых звеньев развития заболевания. Установлено, что в основе патогенеза СКВ лежат множественные нарушения врожденного и приобретенного иммунитета, в результате которых происходит патологическая активация В-лимфоцитов с последующим синтезом аутоантител к множеству антигенов, по некоторым данным, их насчитывается более 180 [8]. Почти у 95% больных СКВ обнаруживаются антиядерные антитела. Помимо этого, В-лимфоциты также участвуют в синтезе цитокинов и презентации антигена Т-лимфоцитам. В результате активированные лимфоциты и иммунные комплексы формируют воспалительный процесс в тканях [9]. Эти данные подтверждают ведущую роль В-лимфоцитов в развитии СКВ, что и стимулировало разработку препаратов, способных инактивировать аутореактивные В-лимфоциты. Повышение эффективности лечения СКВ стало доступным с внедрением в терапию ГИБП. В последние годы разработаны два ГИБП – ритуксимаб (РТМ) и белимумаб (БЛМ), которые активно применяются для лечения заболевания. Эти препараты тем или иным образом подавляют В-лимфоциты и, как следствие, синтез аутоантител. В 2010 г. после клинических исследований BLISS-52 (n = 865) [10] и BLISS-76 (n = 819) [11] комиссией по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США был зарегистрирован белимумаб (БЛМ) – первый ГИБП, разработанный для лечения СКВ. Он представляет собой человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1λ), которые предотвращают взаимодействие pBlyS (B-lymphocyte stimulator – В-лимфоцитарный стимулятор) с клеточными рецепторами аутореактивных В-лимфоцитов, тем самым уменьшая В-клеточную гиперреактивность, снижая выживаемость аутореактивных клонов В-лимфоцитов [11, 12]. Терапия БЛМ обеспечивает не только подавление активности, но и стойкую ремиссию или низкую активность заболевания, а также возможность максимального снижения ежедневной дозы и даже отмены ГК [13, 14]. Терапия БЛМ имеет свои особенности, в частности, хороший клинический ответ чаще наблюдался у темнокожих пациентов [15]. Высокая концентрация BLyS у больных, получавших такую терапию, служила маркером раннего обострения и чаще наблюдалась при позитивных показателях антител к Sm, низкой концентрации С3-компонента комплемента, высоком титре антител к дсДНК и наличии протеинурии [16], а также ассоциировалась с активностью заболевания [17]. Предиктором ответа на БЛМ чаще служит наличие полиартрита, нежели поражение кожи, и высокая иммунологическая активность [13, 18]. M. Petri и соавт. отметили, что быстрое снижение концентрации антител к дсДНК при терапии БЛМ было ассоциировано с низким риском обострения [19]. Взаимосвязь возраста и ответа на терапию практически не изучена, только в двух наблюдениях в группу исследуемых вошли пациенты в возрасте от 15 до 17 лет [20, 21]. Показаниями для назначения БЛМ при СКВ являются высокая или умеренная активность заболевания, наличие выраженных иммунологических нарушений (положительные результаты определения антинуклеарного фактора (АНФ) и/или антител к дсДНК, снижение С3-, С4-компонентов комплемента) и недостаточная эффективность стандартной терапии [10]. Отмечено, что наилучший ответ на терапию достигается у пациентов с выраженной гипокомплементемией и высокими титрами антител к дсДНК [18]. В Институте ревматологии им. В.А. Насоновой терапия БЛМ проведена у 7 пациентов СКВ. Наши данные подтверждают хорошую эффективность БЛМ у пациентов с поражением суставов, кожи, слизистых оболочек и высокой иммунологической активностью. Терапия БЛМ приводила к постепенному снижению уровня АТ к дсДНК и повышению содержания комплемента в сыворотке крови, более выраженному к 12-му мес. В то же время положительная динамика клинических проявлений СКВ наблюдалась уже к 3-му мес. с последующим нарастанием эффекта, что согласуется с нашими более ранними данными [22, 23] и результатами применения БЛМ в реальной клинической практике. Так, по данным C.E. Collins и соавт. [22], применение БЛМ у 501 больного СКВ приводило к медленному развитию клинического эффекта после 6–12 мес. терапии. Важной особенностью применения БЛМ является возможность существенно снизить дозу ГК – в исследовании C.E. Collins значительное уменьшение ежедневной дозы преднизолона отмечено в 90% случаев, а почти у 10% больных ГК были полностью отменены к 6-му мес. терапии. Аналогичные результаты получены и в нашей группе больных – у всех 7 пациентов снижение дозы ГК до минимальной поддерживающей (от 4 до 6 мг в день) было зафиксировано к 12-му мес. терапии. Ни в одном случае не наблюдалось развития новых

НОП, характерных для терапии ГК. Высокая эффективность, безопасность и возможность минимизировать дозу ГК у пациентов с СКВ, получающих терапию БЛМ, подтверждается результатами масштабных исследований, результаты которых опубликованы в конце 2018 г. Так, в работе Ronald F. van Vollenhoven [25] приводятся данные ретроспективного анализа III фазы двойного слепого контролируемого исследования эффективности подкожной формы БЛМ у пациентов СКВ. Больные были рандомизированы на 2 группы – пациенты 1-й группы получали БЛМ 200 мг/нед + стандартная терапия, 2-я группа – плацебо + стандартная терапия. Независимо от полученного лечения было проведено сопоставление изменений в клиническом статусе и лабораторных параметров от начала терапии и на 52-й неделе среди ответчиков и неответчиков, оцениваемых по индексу ответа на терапию SRI (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index, SRI способен одновременно выявлять улучшения и ухудшения в том же и/или различных органах и системах). Было установлено, что SRI у ответчиков на терапию БЛМ (n = 475) был значительно выше (p<0,0001), чем у неответчиков (n = 358), одновременно зафиксировано отсутствие ухудшения по шкале BILAG (BILAG; 0 new BILAG A or ⩽1 new BILAG B score; 100,0% vs 50,3%), отсутствие ухудшения по шкале PGA (100,0% vs 49,7%). Также в группе ответчиков на терапию БЛМ наблюдалось существенное снижение дозы преднизолона, уменьшение случаев обострения СКВ и снижение иммунологической активности. В другом исследовании, проведенном в клинике Торонто (Канада) под руководством профессора M. Urowitz [26], получены чрезвычайно важные данные о влиянии терапии БЛМ на частоту развития НОП (SDI – индекс повреждения SLICC). Так, было установлено, что за 5 лет наблюдения SDI был достоверно ниже у пациентов, получавших белимумаб, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию (p<0,001). У пациентов, получавших БЛМ, риск появления новых органных повреждений был на 61% меньше по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию (p<0,001). Таким образом, назначение БЛМ не только приводило к снижению активности заболевания, но и способствовало существенному снижению риска развития НОП, ассоциированных с применением ГК.

*Комбинированная терапия ГИБП.* Предпосылками для комбинации ГИБП у больных СКВ служат различные механизмы действия РТМ и БЛМ, в частности их взаимодействие с определенными субпопуляциями В-клеток. К РТМ чувствительны преимущественно наивные В-клетки и В-клетки памяти [27]. В свою очередь, БЛМ, блокируя BlyS, воздействует на транзиторные, наивные В-клетки и ПК, а также на В-клетки маргинальной зоны [28]. Терапия РТМ приводит к деплеции В-клеток, однако одновременно с этим через 3–4 мес. в плазме в несколько раз увеличивается уровень BlyS, а, по некоторым данным, его концентрация в периферической крови превосходила исходные значения (до применения ГИБП) [29]. Такое увеличение цитокина после деплеции В-клеток может быть связано с уменьшением рецепторов связывания BAFF или замедлением обратной регуляции транскрипции генов BAFF [30]. Различные перекрывающие друг друга механизмы способствуют более эффективному подавлению аутореактивных В-клеток. Применение комбинированной терапии не только способствует эффективной деплеции В-клеток с момента подключения РТМ [31], но и подавляет формирование новых аутореактивных клеток после присоединения БЛМ благодаря снижению выживаемости, а также дифференцировке В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки [18], тем самым приводя к терапевтическому эффекту и последующему достижению и поддержанию ремиссии. Перспективы комбинированной терапии ГИБП у больных СКВ подтверждаются результатами реальной клинической практики. Так, T. Kraaij и соавт. [32] представили два клинических случая, где пациентам с высокой активностью СКВ и превалированием люпус-нефрита с протеинурией >8 г/сут была выполнена инфузия РТМ с последующим назначением БЛМ. На фоне проведенного лечения достигнуто уменьшение протеинурии ниже 1,5 г/сут, увеличение содержания С3-, С4-компонентов комплемента, снижение уровня АТ к дсДНК и поддержание количества аутореактивных В-клеток на низком уровне. На протяжении последующих 12 мес. наблюдения сохранялась минимальная активность заболевания (SLEDAI-2K 6–4 балла). В работе E. Simonetta и соавт. [33] также было отмечено, что последовательное применение РТМ и БЛМ у пациентки с люпус-нефритом способствовало более эффективному подавлению активности СКВ благодаря ингибированию BLyS при использовании БЛМ на фоне В-клеточной деплеции, достигнутой после введения РТМ. В недавно опубликованной работе R. Gualtierotti и соавт. [34] также продемонстрирован отличный результат комбинированного лечения РТМ + БЛМ у трех больных СКВ. В настоящий момент ведутся два перспективных клинических исследования (NCT02260934; NCT02284984), целью которых является определение эффективности последовательного применения РТМ и БЛМ у больных СКВ. В исследовании эффективности комбинации РТМ и БЛМ у 7 больных СКВ, проведенном в Институте ревматологии им. В.А. Насоновой, было установлено, что принципиальной особенностью комбинированной терапии являлась возможность ведения больных на средних и низких дозах ГК на протяжении всего периода наблюдения (12 мес.) с момента назначения ГИБП. Среди пациентов, получавших такую терапию, обострение СКВ зафиксировано только в одном случае и было связано с задержкой очередной инфузии БЛМ на 2 недели. Еще одним позитивным фактором, влияющим на выбор тактики лечения, является возможность снижения риска развития НОП. В нашем исследовании при использовании БЛМ и комбинированной терапии нарастания НОП не было отмечено [35].

Таким образом, назначение БЛМ является эффективным методом лечения, способствующим достижению основных целей терапии СКВ – максимальное и длительное снижение активности, уменьшение частоты обострений, минимизация ежедневной дозы ГК, снижение риска развития НОП, улучшение качества жизни и, наконец, развитие стойкой ремиссии. Важно подчеркнуть, что при-

менение БЛМ не ассоциировано с развитием серьезных побочных эффектов и в целом хорошо переносится [36].

**Основные показания для назначения БЛМ у больных СКВ:**

- Высокая или средняя степень активности.
- Высокая иммунологическая активность (повышение анти-ДНК, снижение С3-/С4-комплемента).
- Частые обострения.
- Необходимость длительно применять высокие или средние дозы ГК.
- Высокий риск развития необратимых органных повреждений.
- Полиартрит.
- Поражение кожи, слизистых оболочек, трофические нарушения, серозит.
- Низкое качество жизни, быстрая утомляемость, усталость.

**Цель терапии БЛМ**

- Снижение активности, снижение дозы (отмена) ГК, предотвращение развития необратимых органных повреждений, повышение качества жизни, достижение ремиссии.

**Противопоказания для назначения БЛМ**

- Критическое течение СКВ, прогрессирующий волчаночный нефрит, тяжелое поражение ЦНС, гематологический криз.

Поступила/Received 25.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 714 с. [Rheumatology: national leadership. Under the editorship of E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2008. 714 p.] (In Russ).
2. Yu C., Gershwin M.E., Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:10-13.
3. Lisnevskaia L., Murphy G., Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;384(9957):1878-1888.
4. Rahman A., Isenberg D.A. Systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*. 2008;358(9):929-939.
5. Durcan L., Petri M. Why targeted therapies are necessary for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(10):1070–1079.
6. Eder L., Urowitz M.B., Gladman D.D. Damage in lupus patients – what have we learned so far? Lupus. 2013;22(12):1225–1231.
7. Thamer M. et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(3):560–564.
8. Yaniv G. et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(1):75-79.
9. Gottschalk T.A., Tsantikos E., Hibbs M.L. Pathogenic inflammation and its therapeutic targeting in systemic lupus erythematosus. *Frontiers in immunology*. 2015;6:550.
10. Navarra S.V. et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-731.
11. Furie R. et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(12):3918–3930.
12. Tesar V., Hruskova Z. Belimumab in the management of systemic lupus erythematosus – an update. *Expert opinion on biological therapy*. 2017;17(7):901-908.
13. Gatto M. et al. When to use belimumab in SLE. *Expert review of clinical immunology*. 2017;13(8):737-740.
14. Ginzler E. et al. Disease Control and safety of Belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(2):300-309.
15. Hui-Yuen J.S. et al. Safety and efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus academic clinical practices. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(12):2288-2295.
16. Roth D.A. et al. Elevated BLyS levels in patients with systemic lupus erythematosus: associated factors and responses to belimumab. *Lupus*. 2016;25(4):346–354.
17. Petri M.A. et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(8):2453-2459.
18. Stohl W. et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement, and reduces select B-cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(7):2328-2337.
19. Petri M.A. et al. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(8):2143-2153.
20. Lindholm C. et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(5):826-833.
21. Carter L.M., Isenberg D.A., Ehrenstein M.R. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(10):2672-2679.
22. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснянкина А.А. и соавт. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):31-37. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37. [Aseeva E.A., Soloviev S.K., Mesnyankina A.A. et al. The results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlisty®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2016;54(1):31-37. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37.] (In Russ).
23. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Цанян М.Э., Насонов Е.Л. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):329-335. doi:10.14412/1995-4484-2015-329-335. [Aseeva E.A., Soloviev S.K., Mesnyankina A.A., Tsanyan M.E., Nasonov E.L. Experience in using belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2015;53(3):329-335. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335.] (In Russ).
24. Collins C.E., Dall'Era M., Kan H. et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSErve study in the USA. *Lupus Sci Med*. 2016 Jan 11;3(1):e000118. doi: 10.1136/lupus-2015-000118. eCollection 2016.
25. van Vollenhoven R.F., Stohl W., Furie R.A., et al. Clinical response beyond the Systemic Lupus Erythematosus Respon der Index: post-hoc analysis of the BLISS-SC study. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000288. doi: 10.1136/lupus-2018-000288.
26. Urowitz M.B., Ohsfeldt R.L., Wielage R.C., Kelton K.A., Asukai Y., Ramachandran S. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: a propensity score-matched comparative analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan 4. pii: annrheumdis-2018-214043. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214043.
27. Nakayamada S., Iwata S., Tanaka Y. Relevance of lymphocyte subsets to B cell-targeted therapy in systemic lupus erythematosus. *International journal of rheumatic diseases*. 2015;18(2):208-218.
28. Bekar K.W. et al. Prolonged effects of short-term anti-CD20 B cell depletion therapy in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(8):2443–2457.
29. Carter L.M., Isenberg D.A., Ehrenstein M.R. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(10):2672-2679.
30. Lavie F. et al. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(5):700-703.
31. Roll P. et al. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2377-2386.
32. Kraaij T., Huizinga T.W., Rabelink T.J., et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology*. 2014;53:2122-2124. doi: 10.1093/rheumatology/keu369. Epub 2014 Sep 8.
33. Simonetta F., Allali D., Roux-Lombard P. et al. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine*. 2017 Mar;84(2):235-236. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008.
34. Gualtierotti R., Borghi Gerosa M., et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemiclupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Feb 27. [Epub ahead of print].
35. Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Александрова Е.Н. и соавт. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):31-37. [Mesnyankina A.A., Soloviev S.K., Aleksandrova E.N. et al. Dual therapy with genetically engineered biological drugs in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2016;54(1):31-37.] (In Russ).
36. Yi-Sheng Chao, Lorna Adcock. Belimumab Treatment for Adults with Systemic Lupus Erythematosus: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 May 23.

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-96-100

# Применение препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте

## ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КРУПНЫХ СУСТАВОВ И БОЛЯХ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

**Е.П. ШАРАПОВА, Л.И. АЛЕКСЕЕВА**
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

*Информация об авторах:*

**Шарапова Евгения Павловна –** к.м.н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7(499) 614-44-78; e-mail: 2116i@mail.ru
**Алексеева Людмила Ивановна –** д.м.н., руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; e-mail: alekseeva@irramn.ru

РЕЗЮМЕ

**Боль в коленных и тазобедренных суставах – первый и наиболее частый симптом, который приводит пациента к врачу. Основная цель лечения остеоартрита (ОА) направлена прежде всего на симптомы болезни, т. е. на уменьшение боли, улучшение функционального состояния суставов и в конечном итоге на улучшение качества жизни больных. Российскими и международными организациями разработаны многочисленные рекомендации по лечению ОА, которые включают нефармакологические и фармакологические методы, особый интерес среди которых вызывают симптоматические препараты замедленного действия. В настоящее время эти средства рекомендуется назначать в качестве препаратов первой линии для лечения ОА. Для уменьшения болевого синдрома чаще всего назначаются анальгетики и НПВП, которые не редко вызывают нежелательные явления, особенно у пожилых лиц и у больных с коморбидностью, получающих сопутствующее лечение. Это создает проблему лекарственных взаимодействий и может лимитировать назначение ряда препаратов, что и определяет увеличение интереса к другим лекарственным средствам, называемым замедленными симптоматическими препаратами, которые хорошо себя зарекомендовали в артрологии.**
**В статье представлены результаты исследований, проведенных в России, по применению препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте у пациентов с ОА коленных и/или тазобедренных суставов.**

*Ключевые слова:* *остеоартрит, хондроитин сульфат, глюкозамин, метилсульфанилметан, гиалуроновая кислота*

*Для цитирования:* Шарапова Е.П., Алексеева Л.И. Применение препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте при остеоартрите крупных суставов и болях в нижней части спины. *Медицинский совет.* 2019; 9: 96-100. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-96-100.

*Конфликт интересов:* авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Use of Artra and Artra MSM Forte

## IN OSTEOARTHRITIS OF THE LARGE JOINTS AND LOW BACK PAIN

**Eugenia P. SHARAPOVA, Lyudmila I. ALEKSEEVA**
Federal State Budgetary Institution Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova: 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 34a

*Author credentials:*

**Sharapova Eugenia Pavlovna –** Cand. of Sci. (Med.), Researcher of Metabolic Bone and Joints Disease Department and Osteoporosis Prevention Centre, Federal State Budgetary Research Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology»; tel.: +7(499) 614-44-78; e-mail: 2116i@mail.ru
**Alekseeva Lyudmila Ivanovna –** Dr. of Sci. (Med.), Head of Metabolic Bone and Joints Disease Department and Osteoporosis Prevention Centre, Federal State Budgetary Research Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology»; e-mail: alekseeva@irramn.ru

ABSTRACT

**Knee and hip joint pain is the first and most common symptom that forces a patient to visit the doctor. Osteoarthritis (OA) treatment is aimed «primarily» at managing symptoms of the disease, i.e. reducing pain, improving the functional state of the joints, and finally at improving the patients' quality of life. The Russian and international organizations have developed numerous guidelines for the treatment of OA, which include non-pharmacological and pharmacological methods, among which symptomatic slow-acting drugs are of special interest. These drugs are currently recommended to prescribe as the first-line drugs to treat OA. Analgesics and NSAIDs that rarely cause adverse effects, especially in older people and in patients with co-morbidities, who receive concomitant medications, are the most commonly prescribed medications for pain relief. This creates a problem when the drugs affect one another's exposure and can limit the prescription of a range of drugs, which determines an increase in interest in other drugs called sustained-release symptomatic drugs, which are widely recognized in arthrology.**

**The article presents the results of studies of Artra and Artra MSM Forte in patients with hip and knee OA, which were conducted in Russia.**

***Keywords:*** *osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine, methylsulfanylmethane, hyaluronic acid*

***For citing:*** Sharapova E.P., Alekseeva L.I. Use of artra and artra msm Forte in osteoarthritis of the large joints and low back pain. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 96-100. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-96-100.

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



ОА – одна из основных причин преждевременной потери трудоспособности. В России ОА, по данным последнего эпидемиологического исследования, страдает около 10–12% населения, и 30% из них имеет ту или иную степень нетрудоспособности [1–3]. Своевременно начатое и эффективное лечение ОА имеет большое социальное и экономическое значение, поскольку позволяет не только облегчить страдания больного, но и отодвинуть сроки наступления нетрудоспособности.

Лечение ОА в первую очередь направлено на уменьшение болевого синдрома и сохранение функции суставов, что в большинстве случаев достигается назначением симптоматической терапии анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), которые эффективно уменьшают боль и воспаление суставов. По результатам рандомизированных контролируемых исследований такая терапия уменьшает боль в среднем на 20–50% [4], что значимо выше при сравнении с анальгетиками. Однако применение НПВП, не редко длительное, ассоциируется с высоким риском развития нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов, что особенно важно при коморбидных состояниях у пожилых пациентов, получающих дополнительное лечение, поскольку это создает проблему лекарственных взаимодействий и может лимитировать назначение других препаратов. Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний, с одной стороны, и достаточно большой спектр принимаемых лекарственных средств – с другой, требуют индивидуальной оценки пользы и возможного риска от назначаемой терапии у конкретного больного. Терапия должна быть максимально безопасной и эффективной, что особенно важно у больных с отягощенным коморбидным фоном.

С этих позиций представляется актуальной терапия препаратами, обладающими высоким профилем безопасности, которые называются симптом-модифицирующими препаратами замедленного действия (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). С одной стороны, они обладают симптоматическим действием, т. е. уменьшают боль и улучшают функцию суставов, с другой – некоторые из них способны замедлить темпы прогрессирования ОА [5].

Из этой группы препаратов достаточно хорошо изучены хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин (ГА). Эти препараты превосходно зарекомендовали себя в артрологической практике и рекомендованы в качестве препаратов первой линии для лечения ОА [6] на основании наиболее обширной доказательной базы по оценке их эффективности. Отличает эти препараты, равно как и другие лекарственные средства этой группы, медленное развитие эффекта, до 8–12 нед., и выраженное последействие в течение 2–4 мес. после окончания курсового лечения в отличие от НПВП и анальгетиков. Эти препараты обладают также потенциальным структурно-модифицирующим действием и самой высокой безопасностью. Кроме того, данные метаанализов и клинических исследований свидетельствуют о снижении дозы используемых НПВП и анальгетиков на фоне применения ХС и ГА, что чрезвычайно важно для больных с ОА и коморбидностью [7].

Противовоспалительное действие ХС реализуется через мембранные рецепторы хондроцитов. Связываясь с CD44-рецептором, ХС может модулировать транскрипционный фактор NF-kB и, таким образом, блокирует провоспалительные сигнальные пути со снижением уровня регуляции таргетных генов ADAMTS, MMPs, IL-1b и iNOS [8]. ГА уменьшает транслокацию NF-kB и тем самым отменяет транскрипцию протеолитических и провоспалительных таргетных генов.

Эффективность ХС и ГА доказана во многих систематических обзорах и метаанализах, размер эффекта для ГА составил 0,44 (95% CI 0,24–0,64) и для ХС – 0,78 (95% CI 0,60–0,95) [9]. Симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие ХС и ГА у больных ОА подтверждено в нескольких длительных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Клинические данные свидетельствуют о большей эффективности комбинации ХС и ГА по сравнению с монотерапией, что, возможно, объясняется их аддитивным действием и некоторыми различиями в механизмах действия.

Синергичный эффект ХС и ГА подтвержден в различных *in vivo* и *in vitro* исследованиях. В исследовании, проведенном в Америке [10], было отмечено, что комбинация ГА и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью. В другом исследовании было показано, что такая комбинация имела одинаковую эффективность с целекоксибом после 6 мес. лечения больных ОА коленных суставов [11].

Эффективность комбинации ХС и ГА в плане прогрессирования ОА была продемонстрирована в исследовании Martel-Pelletier et al. [12], которое показало меньшую потерю объема хряща по данным qMPT на

фоне приема комбинации ХС и ГА через 24 мес. по сравнению с больными, не получавшими эти препараты. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности ГА, ХС и их комбинации, которое длилось в течение 2 лет, продемонстрировало, что комбинация ГА и ХС достоверно замедляла сужение суставной щели коленного сустава, т. е. был доказан структурно-модифицирующий эффект этой комбинации [13].

Хорошую эффективность и безопасность применения такой комбинации подтверждают результаты многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования комбинированного препарата АРТРА®, проведенного у 375 больных с ОА коленных суставов в 7 ревматологических центрах России [14].

Учитывая наличие противовоспалительной и анальгетической активности, назначение комбинации ХС и ГА может быть полезно при лечении как ОА, так и болей в нижнем отделе спины (БНС) с учетом роли воспаления в патогенезе БНС. Структурно-модифицирующие свойства комбинации ХС и ГА могут также реализовываться при поражении фасеточных суставов, которые занимают определенное место в структуре БНС.

Несомненное преимущество этих препаратов заключается в возможности снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты побочных эффектов НПВП. Доказательством этому служат результаты многоцентрового открытого наблюдательного проспективного исследования эффективности комбинации ХС и ГА (АРТРА®) при неспецифической БНС в амбулаторной практике врачей 22 городов России (46 центров). Исследование показало положительное воздействие препарата при неспецифической БНС, в частности уменьшение болей, повышение качества жизни больных и трудоспособности и, что особенно значимо, снижение суточной дозы или полную отмену НПВП, что привело к снижению частоты побочных эффектов, возникающих при приеме НПВП [15].

Новым этапом развития препарата АРТРА стало появление Артры МСМ Форте, одна таблетка которого содержит 400 мг – ХС, 500 мг – ГА гидрохлорида, 300 мг – метилсульфонилметана (МСМ) и 10 мг – гиалуроната натрия (в пересчете на гиалуроновую кислоту). МСМ представляет собой органическое серосодержащее соединение (34% натуральной серы) и является начальным метаболитом диметилсульфоксида [16]. В организме МСМ участвует в процессах поддержания и восстановления компонентов структуры соединительной ткани [17]. Предполагают, что МСМ обладает противовоспалительными, антиатеросклеротическими свойствами, может ингибировать синтез простациклина и влиять на метаболизм эйкозаноидов [18–20]. МСМ начал применяться с конца 90-х гг. XX в. как в виде монотерапии, так и в составе комплексных препаратов, содержащих ХС, ГА и гиалуроновую кислоту (ГК).

В 1998 г. R. Lawrence было проведено одно из первых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности МСМ на небольшой выборке больных с ОА коленных суставов [21]. Через 6 нед. от начала лечения на фоне препарата МСМ отмечалось уменьшение боли на 82% по сравнению с 18% на плацебо. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что МСМ в дозе 6 г/сут достоверно уменьшает боль по сравнению с плацебо и улучшает функцию суставов без существенных побочных эффектов [22]. В 2011 г. E.M. Debbi и соавт. подтвердили эффективность МСМ в лечении ОА коленных суставов [23].

В 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Usha P., Naidu M. et al., было показано, что у 118 пациентов с ОА коленных суставов МСМ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ГА значительно снижает боль и улучшает функцию суставов. Причем использование комбинации ГА и МСМ было более эффективным, чем монотерапия этими препаратами. Отмечалась хорошая переносимость терапии у всех пациентов [24]. В другом исследовании, проведенном в Индии, продемонстрирована эффективность комбинации МСМ с ГА и ХС у больных с ОА коленных суставов, принимавших средство по 1 таблетке 2 раза в день в течение 12 нед. Уже через месяц приема препарата у больных было отмечено значительное уменьшение боли и улучшение функции суставов. Нежелательные реакции (НР) в исследовании зафиксированы не были [34].

При применении Артры МСМ предполагается аддитивное действие ХС, ГА, ГК и МСМ, т. к. эти препараты обладают различным фармакологическим действием на боль, воспаление и метаболизм хрящевой ткани.

Известно, что ГК успешно используется в лечении ОА как «протез» синовиальной жидкости для внутрисуставных введений. Эффективность ГК стала изучаться и при пероральном приеме – как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими активными веществами (ХС, ГА, МСМ и т. д.) [28]. Биодоступность ГК при приеме внутрь составляет около 5%, ее абсорбция происходит в тонкой кишке и опосредуется системой лимфатического транспорта и/или параклеточными механизмами [27, 28]. Вопросы всасывания, распределения и выведения из организма ГК с высоким молекулярным весом при однократном пероральном приеме изучались L. Balogh et al. в эксперименте на животных с использованием радиоактивного технеция (99mTc) [30]. Было показано, что уже через 15 мин после приема комплекс 99mTc-ГК обнаруживался в суставах, позвонках, слюнных железах и сохранялся в них в течение 48 ч. Период полураспада ГК составляет 2,5–5,5 мин (в сыворотке крови), LD50 не установлена. Эффективность и безопасность пероральных препаратов ГК в лечении ОА изучалась во многих экспериментальных и клинических исследованиях [29–31]. Одним из первых таких клинических исследований (КИ) при ОА коленных суставов явилось рандомизированное плацебо-контролируемое исследование D.S. Kalman et al., результаты которого показали, что прием пероральной ГК в суточной дозе 50–100 мг достоверно улучшает функциональное состояние суставов уже через

4 нед. (по шкале WOMAC), а через 8 нед. – статистически значимо снижает потребность в НПВП по сравнению с плацебо [30].

В 2015 г. было проведено (Nelson F.R. et al.) двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности пероральных препаратов, содержащих ГК. Было показано, что у 40 пациентов с ОА коленных суставов и ожирением отмечалась не только положительная клиническая динамика (уменьшение боли, скованности и улучшение функции суставов), но и динамика лабораторных показателей [32]. У пациентов, получавших ГК, через 12 нед. лечения наблюдалось достоверное снижение в крови и синовиальной жидкости (по сравнению с исходным) уровня интерлейкинов-1α, -1β, -6, -8, -10, -12, -17α, интерферона, фактора некроза опухоли и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. В группе плацебо, напротив, уровень этих показателей повысился ($p < 0,05$). Результаты данного исследования позволили авторам сделать вывод об эффективности и безопасности препаратов, содержащих ГК, для терапии у пациентов с ОА коленных суставов и ожирением.

Принимая во внимание вышеизложенное, в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках многоцентровой программы «Остеоартрит: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» мы провели изучение эффективности, переносимости и безопасности препарата Артра МСМ у 50 пациентов по сравнению с препаратом АРТРА у 50 пациентов с ОА коленного сустава 2–3-й ст. по Kellgren-Lawrence при непрерывном приеме в течение 4 мес. [25]. Пациенты были рандомизированно разделены на 2 группы. Группа М получала Артру МСМ по схеме: 2 таблетки в сутки первый месяц, затем по 1 таблетке в день, а группа А – АРТРУ по той же схеме.

Пациенты осматривались ежемесячно. Обе группы до начала терапии были сопоставимы по возрасту, давности болезни, индексу массы тела и боли по ВАШ. Исследование закончили все больные. Популяция PP отдельно не выделялась в связи с отсутствием отклонений от протокола. В исследовании зарегистрировано лишь одно нежелательное явление – запор у пациентки из группы М, получавшей Артру МСМ, что не явилось причиной прерывания или отмены терапии. Результаты исследования показали достоверное снижение боли по ВАШ в обеих исследуемых группах. Уменьшение интенсивности болевого синдрома отмечалось уже к концу первого месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения. Сравнение процентного изменения значения боли по WOMAC по визитам между группами различий не выявило. Препараты АРТРА и Артра МСМ одинаково уменьшали скованность уже через месяц терапии, и эффект сохранялся до конца наблюдения. По влиянию на функциональное состояние суставов и суммарный индекс WOMAC препараты тоже показали сходные результаты: улучшение показателей отмечалось в обеих группах уже со второго визита. Улучшение сохранялось по всем составляющим индекса WOMAC на всем протяжении терапии. Переносимость препаратов была очень хорошей, нежелательных явлений практически не было. И хотя наши результаты свидетельствуют о равной эффективности препаратов Артра МСМ и АРТРА в отношении уменьшения боли, улучшения функционального состояния суставов, создается впечатление, что Артра МСМ обладает более быстрым развитием эффекта: во-первых, достоверное улучшение показателя теста «встань и иди» в группе М отмечено уже на втором визите по сравнению с группой А, в которой улучшение этого показателя наблюдалось только на 3-м визите, во-вторых, оценка эффективности лечения врачом и больным тоже свидетельствует о более быстром наступлении положительного эффекта в группе М. Кроме этого, при дополнительном опросе больных, принимавших Артру МСМ, 36 (72%) из них отметили более быстрое уменьшение боли по сравнению с Артрой, опыт применения которой у них был ранее.

В 2018 г. мы провели многоцентровое проспективное наблюдательное (неинтервенционное – НИ) 3-месячное исследование эффективности и безопасности применения препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте у пациентов с ОА коленных и/или тазобедренных суставов и/или болью в нижней части спины в условиях реальной клинической практики [33]. В исследовании были использованы три схемы терапии: Артра МСМ Форте 1 мес. + АРТРА 2 мес., Артра МСМ Форте в течение 3 мес., АРТРА – 3 мес.

В исследование включались пациенты, которым для лечения ОА коленных и/или тазобедренных суставов и/или боли в нижней части спины была назначена терапия препаратами Артра МСМ Форте и/или АРТРА врачами амбулаторно, т. е. в исследовании принимали участие пациенты, получающие терапию ОА в рамках рутинной медицинской практики. Никаких диагностических исследований не проводилось. В ходе НИ были проведены 3 визита: первый визит, на котором пациент включался в исследование, и два последующих визита – наблюдение (приблизительно через месяц и через 3 мес. после визита включения). Всего в исследование было включено 12 171 пациент с ОА коленных и/или тазобедренных суставов и/или БНС, получивший хотя бы одну дозу этих препаратов.

Результаты данного исследования показали достоверное уменьшение болевого синдрома в анализируемых суставах при ходьбе у больных с ОА и при БНС во всех трех терапевтических группах через 3 мес. от начала терапии. Таким образом, проведенное исследование показало, что применение различных терапевтических режимов у пациентов с ОА коленных, тазобедренных суставов и БНС в течение 3 мес. достоверно уменьшает болевой синдром, причем значимое уменьшение боли при ходьбе по ВАШ отмечалось у пациентов всех групп уже через месяц лечения. Также необходимо отметить, что у пациентов, получавших Артру МСМ Форте/АРТРУ и Артру МСМ Форте, имелась тенденция к более эффективному купированию боли при ходьбе, чем в группе пациентов, получающих только АРТРУ. Так, средний показатель разницы боли по ВАШ (мм) при ходьбе между первым и конечным визитами в терапевтических подгруппах составил: Артра МСМ Форте/АРТРА – 34,12, Артра МСМ Форте –

35,38, АРТРА – 27,61. При использовании метода парных сравнений были выявлены достоверные различия между средними значениями показателя боли по ВАШ при ходьбе на визите 1/визите 3 в подгруппах: Артра МСМ Форте/АРТРА против АРТРЫ и Артры МСМ Форте против АРТРЫ, что свидетельствует о более выраженном противовоспалительном и обезболивающем действии Артры МСМ Форте.

Данные исследования свидетельствуют о том, что препараты АРТРА и Артра МСМ могут быть рекомендованы для лечения не только ОА, но и болей в нижней части спины в реальной клинической практике.

Поступила/Received 29.04.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: *автореф. дис. … д-ра мед. наук*. М., 2011. [Galushko E.A. Medico-social importance of rheumatic diseases: extended abstract of Dr. of Sci. (Med.) Dissertation. M., 2011.] (In Russ).
2. Лила А.М., Лила В.А. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2017;96(4):387-392. [Lila A.M., Lila V.A. Social importance and economic impact of rheumatic diseases. *Gigiena i Sanitariya*. 2017;96(4):387-392.] (In Russ).
3. Лила А.М., В.И. Мазуров и др. Остеоартрит/Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017:351-378. [Lila A.M., Mazurov V.I., et al. Osteoarthritis/Rheumatology. Fail-safe pharmacotherapy: a guide for practitioners. Under the editorship of Mazurova V.I., Lesniak O.M. M.: E-noto, 2017:351-378.] (In Russ).
4. Clegg D.O. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795–808.
5. Boureau F., Schneid H. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann. Rheum. Dis*. 2004;63:1028-1035.
6. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., et al. An algorithm recommendation for the management of knee OA in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and OA (ESCEO). *Seminar Arthritis and Rheumatism*. 2014;44:253-263.
7. Henrotin Y., Marty M., Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014;78:184–187.
8. Jomphe C., Gabriac M., Hale T.M. et al. Chondroitin Sulfate Inhibits the Nuclear Translocation of Nuclear Factor-κB in Interleukin-1β-Stimulated Chondrocytes. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2007;102:59–65.
9. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1469-75.
10. Clegg D.O. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795–808.
11. Hochbergy M.C., et al. The Multicentric Osteoarthritis interVEntion Study with Sysadoa (MOVES). MOVES Steering Committee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22:S7–S56.
12. Martel-Pelletier J. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;203906. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
13. Fransen M., Agaliotis M., Nair L. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2014;0:1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203954.
14. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. *РМЖ*. 2005;13,24(248):1637-1640. [Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Mendel O.I. Rational choice of background therapy for osteoarthritis. Results of an open, randomized, multicenter study of ARTPA® in Russia. *RMJ*. 2005;13.24(248):1637-1640.] (In Russ).
15. Алексеева Л., Алексеев В., Баринов А., Синх Г. Новые подходы к лечению неспецифических болей в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):16-20. [Alekseeva L., Alekseev V., Barinov A., Sinh G. New approaches to the treatment of nonspecific low back pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2016;54(1):16-20.] (In Russ).
16. MSM (methylsulfonylmethane). Natural Standard Professional Monograph, Copyright © 2013 (www.naturalstandard.com).
17. Kocsis J.J., Harkaway S., Snyder R. Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci*. 1975;243:104-10.
18. Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anticancer Res*. 2003;23:453-8.
19. Alam S.S., Layman D.L. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. *Ann N Y Acad Sci*. 1983;411:318-20.
20. Beilke M.A., Collins-Lech C., Sohnle P.G. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J Lab Clin Med*. 1987;110:91-96.
21. Lawrence R. Methylsulfonylmethane (MSM): a double blind study of its use in degenerative arthritis (Abstract). *Int. J. Anti-Aging Med*. 1998;1:50.
22. Kim L.S., Axelrod L.J., Howard P., Buratovich N., Waters R.F. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14:286-294.
23. Debbi Eytan M., Agar Gabriel, Fichman Gil, et al. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *Complementary and Alternative Medicine*. 2011;11:50. doi:10.1186/1472-6882-11-50.
24. Usha P., Naidu M. Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. *Clin Drug Invest*. 2004;24:353-363.
25. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Пьяных С.Е. Применение АРТРА МСМ Форте у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):49-54. [Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Anikin S.G., Korotkova T.A., Pyanykh S.E. Use of ARTRA MSM Forte in patients with knee osteoarthritis: a randomized, open, comparative study of efficacy and tolerability of the drug. *Terapevtichesky Arkhiv*. 2015;87(12):49-54] (In Russ).
26. Hyaluronic acid. Natural Standard Professional Monograph, Copyright © 2013 (www.naturalstandard.com).
27. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014.
28. Balogh L., Polyak A., Mathe D., Kiraly R., Thuroczy J., Terez M., et al.. Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. *J Agric Food Chem*. 2008;56:10582–10593.
29. Pierce S.W. Efficacy of orally administered sodium hyaluronate gel in the racing thoroughbred. In Ch 6, Musculoskeletal system, Hyaluronan 2003 Proceedings, Cleveland, OH, October 11-16, 2003. (www.matrixbiologyinstitute.org/ha03/
30. Kalman D.S., Heimer M., Valdeon A., Schwartz H., Sheldon E. Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: A pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutr J*. 2008;7:1-9.
31. Toshihide Sato, Hiroshi Iwaso. An Effectiveness Study of Hyaluronic acid Hyabest® (J) in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee on the Patients in the United States. *J. New Rem. & Clin*. 2009;58(3).
32. Nelson F.R., Zvirbulis R.A., Zonca B. et al. The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (OralviscR) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses. *Rheumatology International*. 2015;35(1):43-52.
33. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Лила А.М., Мендель О.И. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по применению препаратов АРТРА МСМ Форте и АРТРА у пациентов с остеоартритом коленных и/или тазобедренных суставов и/или с болью в нижней части спины (предварительные результаты). *Трудный пациент*. 2018;16:34-41. [Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Anikin S.G., Korotkova T.A., Pyanykh S.E. Use of ARTRA MSM Forte in patients with knee osteoarthritis: a randomized open comparative study of efficacy and tolerability of the drug. *Terapevtichesky Arkhiv*. 2015;87(12):49-54.] (In Russ).
34. Sudha Vidyasagar, Prabnu Mukhyaprana at al. Efficacy and Tolerability of Glucosamine Chondroitin Sulphate – Methyl Sulfonyl Methane (MSM) in Osteoarthritis of Knee in Indian Patients. *IJPT*. 2004;3:61-65.

Рекомендован ВАК РФ

# Стационарозамещающие технологии: АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

Журнал отличает четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии

РЕМЕДИУМ ГРУППА

www.a-surgeon.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ

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

Реклама

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА

# РЕМЕДИУМ
ГРУППА

- 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

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-103-108



# Клиническое наблюдение пациента

## С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ (БОЛЕЗНЬ БЕХТЕРЕВА)

**В.В. ЦУРКО[1,2], И.В. ЕГОРОВ[3], Н.В. МАЛЫШЕВА[2]**

[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. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[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

[3] Автономная некоммерческая организация «Институт интегративной семейной терапии»: 119296, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 60–1–9

*Информация об авторах:*

**Цурко Владимир Викторович –** д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики 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); профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 134-65-50; e-mail: vvtsurko@mail.ru

**Егоров Илья Вадимович –** д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины Автономной некоммерческой организации «Институт интегративной семейной терапии»

**Малышева Наталья Всеволодовна –** к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел./факс. +7 (495) 434-03-29

РЕЗЮМЕ

**Боль в спине (дорсопатия) – один из частых синдромов, который характерен для целой группы болезней со сходными клиническими проявлениями. На примере клинического случая обсуждается анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева) с характерным клиническим течением, не только с поражением позвоночника и сакроилиальных сочленений, но и висцеральными изменениями. Обсуждается в терапии воспалительного проявления болезни препарат из группы НПВС – нимесулид и оценивается его эффективность.**

*Ключевые слова:* *боль в спине, анкилозирующий спондилоартрит, сакроилеит, НПВС*

*Для цитирования:* Цурко В.В., Егоров И.В., Малышева Н.В. Клиническое наблюдение пациента с анкилозирующим спондилоартритом (болезнь Бехтерева). *Медицинский совет.* 2019; 9: 103-108. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-103-108.

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

# Clinical observation of a patient

## WITH ANKYLOSING SPONDYLARTHRITIS (BECHTEREW'S DISEASE)

**Vladimir V. TSURKO[1,2], Ilya V. EGOROV[3], Natalya V. MALYSHEVA[2]**

[1] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8, p. 3. 2

[2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University): 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

[3] Autonomous Non-Commercial Organization «Institute of Integrative Family Therapy»: 119296, Russia, Moscow, Vavilova St., 60–1–9

*Author credentials:*

**Tsurko Vladimir Viktorovich –** Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for General Medical Practice, Institute of Postgraduate Education, 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); Professor of Chair for Faculty Therapy, General Medicine Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N. I. Pirogov Russian National Research Medical University» (Pirogov University) of Ministry of Health of the Russian Federation; Tel: +7(903) 134-65-50; e-mail: vvtsurko@mail.ru

**Egorov Ilya Vadimovich –** Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Family Medicine, Autonomous Non-Commercial Organization «Institute of Integrative Family Therapy»

**Malysheva Natalya Vsevolodovna –** Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Faculty Therapy, General Medicine Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N. I. Pirogov Russian National Research Medical University» (Pirogov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel./Fax. +7 (495) 434-03-29

ABSTRACT

**Back pain (dorsopathy) is one of the common syndromes, which is specific to the whole group of diseases with similar clinical presentations. Ankylosing spondylarthritis (Bechterew's disease) with a distinct clinical course evolving not only spinal and sacroiliac lesion, but also visceral changes is discussed using the example of a clinical case. The authors discuss Nimesulide, a drug from NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) group, in the treatment of inflammatory presentations of the disease and evaluate its efficacy.**

*Keywords:* *back pain, ankylosing spondylarthritis, sacroiliitis, NSAIDs*

*For citing:* Tsurko V.V., Egorov I.V., Malysheva N.V. Clinical observation of a patient with ankylosing spondylarthritis (Bechterew's disease). *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 103-108. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-103-108.

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



Боль в спине – один из самых частых симптомов, с которым встречается не только невролог, но и терапевт. И почти столетие самым ходовым диагнозом в этом случае оказывался «остеохондроз». Эволюцию взглядов в этом вопросе никак нельзя назвать стремительной. С середины XIX века боль в спине объяснялась воспалительным поражением корешков спинномозговых нервов [1, 2], а в первой половине XX века появилась тенденция связывать ее с патологией межпозвонковых дисков («дискоз», грыжа диска). Именно тогда появился термин «остеохондроз позвоночника», который был популяризирован советскими неврологами [3, 4], и его диагностировали как у подростков, так и у стариков.

По сути, остеохондроз – это локальный межпозвонковый процесс, однако на долгое время он оказался ответственным за весь сложнейший и вариабельный комплекс болевых, дистрофических и вегетативных синдромов (вплоть до негативного влияния на внутренние органы) у человека [5]. В нашей стране сложилось устойчивое заблуждение, что остеохондроз позвоночника является основной причиной различных дорсалгий. Между тем признаки дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника обнаруживаются примерно у 50% лиц среднего возраста и почти у всех пожилых пациентов, но далеко не всегда эти изменения сопровождаются болью в спине.

В настоящее время пока патология, обусловившая боль в спине, не уточнена, принято считать ее дорсалгией, представляющей не какую-то конкретную нозологическую форму, а целую группу заболеваний со сходными клиническими проявлениями [6]. Иногда в результате внимательного изучения пациента и полноценного обследования из этого расплывчатого термина обнаруживается весьма неожиданная и драматическая патология. *Один из таких случаев предлагается вашему вниманию.*

Пациент Н., 38 лет, обратился 14 ноября 2010 г. с жалобами на боль в поясничной области, чаще в ранние утренние часы, что становится причиной пробуждения. Отмечает резь в левом глазу, слезоточивость из левого глаза и замутнение зрения.

Из анамнеза известно, что около 2 лет назад (осенью 2008 г.) появилось неприятное ощущение в левом глазу: нечеткость зрения и слезотечение, а иногда и сильная боль. Глаз покраснел, симптомы усиливались при ярком свете. Обратился к офтальмологу, который поставил диагноз иридоциклит. Обследование исключило его инфекционный характер, и пациенту назначены кортикостероидные капли. Самочувствие улучшилось, но через месяц после прекращения лечения воспаление рецидивировало. При повторном обращении рекомендованы физиотерапевтические методы, откорректирована лекарственная терапия.

В марте 2009 г. появилась боль в поясничной области. Самостоятельно принимал препараты ибупрофена с хорошим эффектом; попутно обратил внимание на уменьшение глазных симптомов. Однако боль в спине сохранялась и становилась более интенсивной каждый раз, когда пациент переставал принимать лекарство. В начале лета обратился к терапевту, поставившему диагноз «поясничная дорсопатия», на словах прокомментировав это как «банальный остеохондроз». Рекомендована консультация невролога, которая состоялась через несколько дней. Врач подтвердил диагноз терапевта, но интерпретировала его несколько иначе: возможное повреждение межпозвонкового диска, что требовало, с его слов, МРТ позвоночника. Применение ибупрофена было одобрено, а также рекомендован курс лазерного лечения.

Пациент, продолжая прием таблеток, решил начать с физиотерапии. Болевой синдром в поясничной области уменьшился, но появились неприятные ощущения в эпигастрии, усиливаливаясь с каждым днем. При повторном обращении к терапевту заподозрена вызванная приемом нестероидных противоовспалительных препаратов (НПВП) гастропатия, подтвержденная при эзофагогастродуоденоскопии; последовал недельный курс лечения эрозивного гастрита.

В августе 2009 г. в связи с продолжающейся, особенно в утренние часы, тупой болью в поясничной области, распространяющейся на крестец и ягодицы, при рентгенографии отмечены сглаженность поясничного лордоза, уменьшение нормальной вогнутости позвонков, признаки остеохондроза. Не исключались единичные оссификаты в передней продольной связке. Обнаружены также размытость и расширение суставной щели в сакроилеальных сочленениях. Указанных изменений было, по мнению невролога, достаточно для подтверждения диагноза «дор-

сопатия поясничного отдела позвоночника с болевым синдромом», повторной МРТ не рекомендовано. Назначены миорелаксант, наружно – НПВП-мазь (учитывая гастропатию в анамнезе), повторные курсы физиотерапии.

В течение года состояние пациента оставалось нестабильным. Несмотря на лечение, утренняя боль и скованность в поясничном отделе сохранялись, уменьшаясь к полудню. Они распространялись на область крестца и ягодиц. Пациент периодически отмечал напряжение и скованность в области шеи и верхнем отделе грудной клетки, но не придавал этому значения. Иридоциклит стал вялотекущим, хроническим; несколько раз проводились повторные курсы лечения у офтальмолога с умеренным эффектом.

В октябре 2010 г. скованность в пояснице усилилась, стал просыпаться в предутренние часы в связи с болью. Использовать ибупрофен и другие НПВП боялся из-за риска осложнений. 14 ноября обратился на консультацию в диагностический центр.

Хронические болезни отрицает. При подробном опросе выяснилось, что в августе 2008 г. перенес эпизод или кишечной инфекции, или отравления: несколько дней продолжалась диарея и тошнота, к врачу не обращался.

Объективно: состояние удовлетворительное. Правильное телосложение, избыточная масса тела (при росте 177 см масса тела 94 кг). Кожа чистая, нормальной влажности. «Синдром красного глаза» (иридоциклит) слева. Отеков нет. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, Частота сердечных сокращений 76 в минуту. АД – 125/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Дизурия отсутствует. Отмечается умеренная болезненность при пальпации паравертебральных точек в шейном, верхнегрудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника, в проекции илеосакральных сочленений. Симптом грушевидной мышцы положительный с обеих сторон (больше справа). При наклоне вперед испытывает болезненность в поясничном отделе, не доставая до пола около 30 см.

Поскольку диагноз представлялся ясным практически при расспросе пациента, проведен тест Шобера[1]. Он составил 2,5 см, что расценивается как положительный. Диагностирован анкилозирующий спондилоартрит, центральная форма, II стадия, активность 2-й степени, функциональная недостаточность II ст. Хронический иридоциклит слева.

Для подтверждения диагноза исследована кровь на маркеры главного комплекса гистосовместимости, определен HLA-B27. Уточнить степень повреждения позвоночника помогла МРТ. Обнаружены обызвествление передней продольной и межпозвоночных связок, «квадратизация» тел поясничных позвонков, умеренное снижение высоты межпозвонковых дисков на уровне $L_1$-$L_V$ и $C_{IV}$-$Th_{III}$, несколько эрозий переднего края тел позвонков поясничного отдела позвоночника, а также сужение суставной щели и дегенеративные изменения с элементами очагового кальциноза в илеосакральных сочленениях. Клинический анализ крови: СОЭ 43 мм/ч. Ревматоидный фактор – отрицательный. Высокий титр IgG и средний титр IgA к иерсиниям.

Пациенту назначен Нимесил по 100 мг 2 раза в сутки, сульфасалазин 3 г в сутки, курс магнитно-лазерого лечения на заинтересованные отделы позвоночника и область илеосакральных сочленений. Болевой синдром купировался практически сразу: через 2 дня восстановился сон, пациент перестал просыпаться из-за боли. В дальнейшем он направлен в Институт ревматологии РАМН, где прошел курс лечения инфликсимабом – с отчетливым положительным эффектом. Через 4 месяца доза сульфасалазина была снижена до 1 г/сут, Нимесил оставлен для приема «по требованию».

Заболевание, о котором идет речь, известно человечеству с античности: у нескольких египетских мумий обнаружены характерные для него изменения. В 1559 г. вышла легендарная «Анатомия» Реалдо Коломбо, в которой автор впервые в мировой истории описывает два скелета с признаками анкилозирующего спондилоартрита. Однако пальма первенства по праву отдана ирландцу Бернарду Коннору: в 1693 г. он описал скелет человека, в котором практически все грудные и поясничные позвонки, а также ребра, крестец и тазовая кость сращены в единую кость.

Реальным прорывом в изучении этой болезни стали работы последнего десятилетия XIX века. Классические работы выдающегося русского психиатра и невролога В.М. Бехтерева (1892), а также наблюдения немецкого врача А. Штрюмпелля (1897) и его французского коллеги П. Мари (1898) легли в фундамент современных представлений об анкилозирующем спондилоартрите (АС), который и по сей день называют болезнью Бехтерева – Штрюмпелля – Мари [7, 8]. Буквально в одну фразу профессор Штрюмпелль укладывает всю клиническую картину заболевания: «Общее страдание выражается процессом, постепенно и без боли приводящим к совершенному анкилозу позвоночного столба и бедренных суставов, так что голова, туловище и бедра плотно связываются друг с другом и совершенно одеревеневают, тогда как все другие суставы сохраняют свою нормальную подвижность» [9]. Как показывает практика, «без боли» обходится нечасто, но и такие случаи встречаются.

Анализируя историю болезни описанного нами пациента Н., к сожалению, нельзя не прийти к выводу, что он велся неквалифицированно. И терапевт, и невролог пошли по пути минимальных «интеллектуальных затрат» при оценке жалоб пациента и его анамнеза. Для постановки диагноза было достаточно свести воедино такие данные, как мужской пол, молодой возраст, сочетание боли в поясничном отделе и ягодицах с иридоциклитом (сначала острым, потом вялотекущим), эпизод кишечной инфекции незадолго до дебюта болезни, оссификаты в

[1] Тест Шобера: отмечают точку, соответствующую остистому отростку LV, и точку, на 10 см выше его. Пациента просят максимально согнуть спину в поясничном отделе и вновь измеряют расстояние между указанными точками. Изменение расстояния менее чем на 4 см свидетельствует об ограничении подвижности поясничного отдела позвоночника.

передней продольной связке позвоночника. Вообще в данном случае можно сказать, что болезнь протекала по «учебнику».

Действительно, заболевание развивается постепенно, обычно начинаясь с несильной боли в поясничной области, которая со временем становится упорнее и распространяется на другие отделы позвоночника. Как правило, боль усиливается в покое, особенно во второй половине ночи или утром, сопровождается скованностью, а затем уменьшается или проходит полностью после упражнений или горячего душа [10]. Болевой синдром быстро купируется приемом НПВП, однако неизбежно возвращается после прекращения их действия.

Постепенно ограничивается подвижность позвоночника, что порой происходит незаметно для самого больного и определяется только при специальном врачебном обследовании. Иногда боль бывает очень слабой или даже отсутствует, и единственное проявление болезни – нарушение подвижности позвоночника; поясница становится плоской из-за полного исчезновения лордоза. Изменения позвоночника распространяются обычно снизу вверх, поэтому затруднения при движении шеи появляются довольно поздно. В некоторых случаях ограничение движений и боль в шейном отделе позвоночника наблюдаются с первых лет заболевания, что может указывать на более неблагоприятный вариант его течения [11]. В конечном итоге формируется столь характерная для болезни поза просителя, которую В.М. Бехтерев назвал когда-то «выпуклой горбатостью» [12].

Наряду с уменьшением гибкости позвоночника, ограничивается подвижность реберно-позвоночных суставов, что приводит к нарушению дыхательных движений, ослаблению вентиляции легких и может способствовать возникновению хронических легочных заболеваний. У некоторых больных, помимо изменений позвоночника, появляются боль и ограничение движений в плечевых, тазобедренных, височно-нижнечелюстных суставах, реже боль и припухлость суставов рук и ног, боль в области грудины. Эти явления могут быть умеренными и непродолжительными, но в ряде случаев они стойки и протекают довольно тяжело [13]. В отличие от артрита при других заболеваниях воспаление суставов у больных анкилозирующим спондилоартритом редко сопровождается их разрушением, но ограничивает их подвижность.

При болезни Бехтерева также довольно часты и висцеральные изменения. Наиболее частым из них является поражение глаз – иридоциклит и передний увеит в 30% случаев. Иридоциклит обычно начинается остро, с неприятных ощущений в глазу или головной боли, затем появляются сильная боль в глазу, гиперемия, светобоязнь, нечеткость зрения и слезотечение [14]. Иридоциклит обычно односторонний, длится несколько недель или месяцев. Возможны рецидивы с поражением как того же самого, так и другого глаза.

На втором месте поражение сердечно-сосудистой системы в виде недостаточности аортального клапана, различных нарушений ритма (часто – брадикардии вплоть до необходимости установки кардиостимулятора) и рубцовых изменений миокарда с нарушением проводимости. Для болезни Бехтерева характерен двусторонний прогрессирующий фиброз верхушечных сегментов легких. В процесс вовлекаются мочеполовая (характерны вторичный амилоидоз почек, нефропатия, импотенция) и нервная системы (синдром конского хвоста, параплегия).

Этиология заболевания неизвестна. Очевидно лишь то, что решающую роль играет генетика. В частности, антиген гистосовместимости HLA-B27 встречается у 90–100% больных АС (и примерно у 30% родственников первой степени родства, риск заболеть у которых повышается в 10 раз!) и всего у 2–8% здоровых лиц в общей популяции [15]. Заболевание часто связывают с перенесенной мочеполовой или кишечной инфекцией. Имеются данные об этиологическом значении Kl. pneumoniae, которая высеивается в 75% случаев при активной степени и в 20% – при неактивном анкилозирующем спондилоартрите [16]. Это касается и других микроорганизмов, имеющих общие антигенные детерминанты с HLA-B27, например некоторых штаммов Yers. enterocolitica – одного из возбудителей постэнтероколитического реактивного артрита. Изученные протеины клеточной оболочки этого микроорганизма показали наличие IgA-антител к внешним мембранным компонентам микроба у больных анкилозирующим спондилитом, иерсиниозом и иерсиниозным артритом, что подтверждает патогенетическое значение общих иммунных нарушений при этих заболеваниях [17]. Напомню, что у нашего пациента незадолго до манифестации болезни имела место кишечная инфекция, которая, учитывая данные серологического исследования, видимо, была связана с иерсиниозной инвазией.

Патогенез еще до недавних пор был весьма невнятным. Но в последнее десятилетие ревматологи стали активно изучать открытый онкологами фактор некроза опухоли альфа (TNF-α). Неожиданно определена его роль в развитии и ревматоидного артрита, псориатической артропатии, и анкилозирующего спондилоартрита [18]. В связи с этим произошли коренные изменения в понимании патогенеза болезни и открылись новые возможности ее лечения.

У пациентов АС в пораженных суставах, в частности в крестцово-подвздошном сочленении, обнаруживается особенно высокая концентрация этого воспалительного цитокина. TNF-α находится непосредственно в эпицентре процесса, играя центральную роль в поддержании прогрессирования воспаления путем стимуляции эндотелиальных клеток, синтеза молекулы адгезии, высвобождения коллагеназы и синтеза коллагена. TNF-α приводит и к индукции воспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 и интерлейкина-6, стимулируя пролиферацию фибробластов, резорбцию хряща, активируя синовит [19]. В синовиоцитах увеличивается синтез металлопротеиназ, что ведет к быстрым необратимым костно-суставным изменениям. Также этот цитокин воздействует и на пред-

шественники остеокластов, увеличивая экспрессию гена, ответственного за эрозию костной ткани.

Болезнь Бехтерева – тяжелая, медленно прогрессирующая болезнь. В ее патогенезе угадываются элементы как ревматоидного артрита с его классической утренней скованностью, так и реактивного артрита с его связью с инфекцией, поражением глаз и т. д. [20]. Но ни при каком другом заболевании нет такого тотального поражения позвоночника с формированием в конечном итоге «бамбуковой палки» от крестца до шеи, вовлечением в анкилоз (т. е. неподвижность) ребер, таза и суставов туловища. Диагноз болезни Бехтерева устанавливают на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев диагноза заболевания – трех клинических и одного рентгенологического:

1) боль в нижней части спины, уменьшающаяся после физической нагрузки, а в покое постоянная и длящаяся не менее 3 месяцев;
2) ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскости;
3) уменьшение экскурсии грудной клетки по отношению к норме, соответствующей полу и возрасту;
4) двусторонний сакроилеит не менее II стадии или односторонний сакроилеит III-IV стадии.

Диагноз *анкилозирующего спондилита* вероятен при наличии хотя бы одного клинического признака и обязательно рентгенологического. Диагноз *спондилита* подтверждают все три клинических признака и обязательно вышеописанный рентгенологический [21].

Лечение пока остается не вполне успешным [22]. Метотрексат, плаквенил и кортикостероиды у больных анкилозирующим спондилитом обычно малоэффективны. Препаратом выбора на протяжении десятилетий остается сульфасалазин: он уменьшает проявления иммунокомплексного компонента воспаления, назначается по 2–3 г/сут. Не влияя быстро на боль и скованность, он при длительном 4–6-месячном применении может существенно повлиять на течение болезни. Терапия сульфасалазином требует постоянного наблюдения врачом-ревматологом и контроля анализа крови и мочи.

Начало третьего тысячелетия ознаменовалось созданием в результате интенсивных биотехнологических исследований принципиально новых средств в лечении ревматических заболеваний – так называемых биологических препаратов. Являясь, по сути, антителами, они нейтрализуют медиатор TNF-α, вызывающий воспаление, и воспринимаются организмом пациента как естественные белковые вещества [23]. В России пока зарегистрировано 2 таких блокатора TNF-α – инфликсимаб и адалимумаб. Первый из них вводится внутривенно капельно (причем 3 инфузий, как правило, достаточно для устранения скованности в позвоночнике и суставах), второй можно вводить подкожно. Большинство пациентов отмечают явное улучшение самочувствия уже на следующее утро после первого применения препарата. Переносимость лекарств обычно хорошая. Эффективность блокаторов TNF-α намного превосходит все имеющиеся на сегодня препараты, используемые для базисного лечения анкилозирующего спондилита [24].

Между тем еще до начала какой-либо стратегической терапии болезни Бехтерева необходимо облегчить страдания пациента, уняв болевой синдром. И разумеется, решающая роль в этом принадлежит НПВП. До сих пор рекомендуются диклофенак, ибупрофен и даже индометацин. Это вызывает удивление, учитывая наличие в арсенале врача прекрасных современных селективных препаратов. В случае же нашего пациента Н., когда в анамнезе имеется эпизод ятрогенной эрозивной гастропатии, выбор тем более оказывается очевидным. Нимесулид преимущественно ингибирует ЦОГ-2, поэтому для лечения нашего пациента был рекомендован именно этот препарат, частота желудочно-кишечных осложнений на фоне которого минимальна [25].

Общий механизм известен и универсален: нимесулид, дифференцированно блокируя распад арахидоновой кислоты, уменьшает концентрацию короткоживущего простагландина $H_2$ и, стало быть, основного продукта его метаболизма – важного медиатора воспаления простагландина $E_2$. Но мало того, что это происходит непосредственного в очаге воспаления, нимесулид обратимо ингибирует образование простагландина $E_2$ в восходящих путях ноцицептивной системы, включая пути проведения болевых импульсов в спинном мозге [26].

Вместе с тем препарат имеет целый ряд фармакологических особенностей, отличающих его от прочих представителей обсуждаемой группы. Так, целый ряд селективных ингибиторов ЦОГ-2 (в первую очередь вальдекоксиб, а также изъятый из продажи в 2004 г. рофекоксиб) обеспечивают выраженный протромботический эффект, в связи с чем их длительное применение ассоциировано с повышенным риском тромботических (в первую очередь коронарных) осложнений, тогда как нимесулид лишен указанного кардиотоксического действия [27]. Кроме того, нимесулид подавляет синтез и поступление в ткани целого ряда провоспалительных веществ, по своей химической структуре не связанных с метаболизмом арахидоновой кислоты, в частности TNF-α.

Хондропротекторные свойства нимесулида чрезвычайно важны не только при остеоартрозе, но и при ревматоидном, реактивном, псориатическом артрите, когда вторичная деградация хряща неизбежна, а использование классических хондропротекторов не принято. Сказанное в полной мере относится и к анкилозирующему спондилиту. Нимесулид обладает способностью подавлять синтез интерлейкина-6 и урокиназы, тем самым препятствуя разрушению хрящевой ткани, а также ингибирует синтез металлопротеиназ [28]. Благодаря указанным свойствам при длительном применении нимесулид защищает суставной хрящ от разрушения, что выгодно отличает этот препарат от многих представителей класса НПВП, повреждающих хрящевую ткань. Благодаря современным лекарственным средствам качество жизни пациентов сегодня несравнимо лучше, чем в прежние годы. И у врачей есть надежда, что в лечении анкилозирующего спондилита открылись новые горизонты.

Поступила/Received 20.05.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Antie D. Nevralgia and the diseases that resemble it. London, 1885. Borenstein.
2. Dejerine J. et al. Anatomie des centres nerveux (2 vol). Paris, Rueff, 1890-1901.
3. Клионер И.Л. Старческие и дегенеративные изменения в суставах и позвоночнике. М.: Медгиз, 1962, 151 с. [Klioner I.L. Senile and degenerative changes in the joints and spine. M.: Medgiz, 1962, 151 p.] (In Russ.)
4. Попелянский Я.Ю. Вертебральные синдромы поясничного остеохондроза. Казань: Изд-во Казан. университета, 1974;1:282. [Popeliansky I.Yu. Vertebral syndromes of lumbar osteochondrosis. Kazan: Kazan publishing house. University's. 1974;1:282]. (In Russ.)
5. Скоромец А.А., Скоромец Т.А., Шумилина А.П. Остеохондроз дисков: новые взгляды на патогенез неврологических синдромов. *Неврологический журнал*. 1997;6:53-56. [Skoromets A.A., Skoromets T.A., Shumilina A.P. Low back pain disc: new views on the pathogenesis of neurological syndromes. *Neurological journal*. 1997;6:53-56.] (In Russ.)
6. Федин А.И. Дорсопатии (классификация и диагностика). *Атмосфера. Нервные болезни*. 2002;2:2-8. [Fedin A.I. Dorsopathy (classification and diagnosis). *Atmosphere. Nervous disease*. 2002;2:2-8.] (In Russ.)
7. Бехтерев В.М. Одеревенелость позвоночника с искривлением его как особая форма заболевания. *Врач*. 1892;36:899-903. [Bekhterev V.M. Stiffening of the spine with its curvature as a special form of the disease. *Doctor*. 1892;36:899-903.] (In Russ.)
8. Marie P. Sur la Spondylose rhizomelique. *Rev. med*. 1898;18:285.
9. Strumpell A. Bemerkungen uber die chroniche ankylosierende Entzendung der Wirbelsaule und der Hifigelenke. *Disch. Z. Nervenheilk Leipzig*. 1897;11:338.
10. Braun J., Golder W., Bollow M. et al. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2002;20:178-184.
11. Coleman J.A. Cervical spine fraction in the ankylosing spondylitis patient. *J. Am. Coll. Surg*. 2005;201:318-320.
12. Бехтерев В.М. Об одеревенелости или сращении позвоночника с нервным симптомокомплексом. *Русский врач*. 1913;30:1053-1056. [Bekhterev V. M. On stiffening or fusion of the spine with a nervous symptom complex. *Russian doctor*. 1913;30:1053-1056.] (In Russ.)
13. McVeigh C.M., Cairns P.A. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ*. 2006;16(333):581-585.
14. Rosenbaum J.T. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Rheum. Dis. Clin. North. Am*. 1992;18:143-151.
15. Taurog J.D. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. *J. Rheumatol*. 2010;37:2606-2616.
16. Tiwana H., Natt R.S., Wilson C. et al. Correlation between the immune responses to collagens type I, III, IV and V and Klebsiella pneumoniae in patients with Crohn's disease and ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:15-23.
17. Smith G.W., Blackwell C.C., Nuki G. Faecal flora in spondyloarthropathy. *Br. J. Rheumatol*. 1997;36:850-854.
18. Chatzikyriakidou A., Georgiou I., Voulgari P. et al. The role of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptor polymorphisms in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2009;27:645-648.
19. McVeigh C.M., Bell A.L., Cairns A.P. TNF inhibitors for ankylosing spondylitis in the real world. *Rheumatol. Int*. 2007;28:199-200.
20. Shamji M.F., Bafaquh M., Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg. Focus*. 2008;24:E3.
21. Rigby A.S., Wood P.H. Diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 1993;11:5-12.
22. Barr A., Keat A. Spondyloarthritides: evolving therapies. *Arthritis Res. Ther*. 2010;12:221-224.
23. Henderson C., Davis J.C. Drug insight: anti-tumor-necrosis-factor therapy for ankylosing spondylitis. *Nat. Clin. Practice. Rheumatol*. 2006;1-2:211-218.
24. Heldmann F., Braun J. et al. Update on biological therapy in the management of axial spondyloarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2010;12:325-331.
25. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX–2–selective anti–inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double–blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*. 2000;25:579-585.
26. Ilic K., Sefik M., Jankovic S. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or know osteoarthritis. *Reumatismo*. 2009;61:27-33.
27. Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr. Med. Chem*. 2008;15:278-283.
28. Sharma S., Rastogi S., Gupta V. et al. Comparative efficacy and safety of nimesulide versus piroxicam in osteoarthritis with special reference to chondroprotection. *Am. J. Ther*. 1999;6:191-197.

нимесулид

# Нимесил®

- **Гранулированная форма* – более быстрый результат[1,**]**
- **Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие[2,3]**
- **Ингибирует энзимы, разрушающие хрящевую ткань[4,5]**
- **Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ[6]**

Реклама.


1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca, C. Clin Ther1986; 118(3):177–82.
2. K.D. Rainsford, Inflammofarmacology 14 (2006): 120-137
3. Bianchi M., Broggini M., Drugs 2003, 63 Suppl. 1:37-46
4. Barracchini, A. et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)
5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)
6. Castellague J., Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь
** по сравнению с таблетированной формой

**Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению:** острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, в том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная Helicobacter pylori в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Способ применения и дозы:** Нимесил® принимают внутрь по 1 пакетику (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная продолжительность курса лечения – 15 дней. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Нимесил® П N011439/01-070515


ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»
123112, 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


RU_NIM-10-2017-v1-press. Одобрено 09.11.2017.
Срок использования до 09.11.2019


БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-110-120

# Безопасность и переносимость НПВС: фокус на ацеклофенак

**Е.А. УШКАЛОВА, С.К. ЗЫРЯНОВ, К.Э. ЗАТОЛОЧИНА**
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Информация об авторах:*

**Ушкалова Елена Андреевна –** д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: +7(916) 602-10-30; e-mail: eushk@yandex.ru

**Зырянов Сергей Кенсаринович –** д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологией Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: +7 (926) 228-51-82; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

**Затолочина Карина Эдуардовна –** к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: +7(926) 280-03-79; e-mail: w00100@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

**В статье обсуждаются основные проблемы безопасности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Приводятся результаты рандомизированных клинических исследований, фармакоэпидемиологических исследований и метаанализов, предполагающие более высокую безопасность ацеклофенака по сравнению с диклофенаком и другими широко применяемыми НПВС. Особое внимание уделяется новой лекарственной форме ацеклофенака – таблеткам с модифицированным высвобождением, изготовленным по технологии Clanza, зарегистрированной под торговым наименованием Ацеклагин. Он предназначен для однократного введения в сутки, что позволяет повысить приверженность терапии.**

*Ключевые слова:* *нестероидные противовоспалительные средства, безопасность, ацеклофенак, Ацеклагин*

*Для цитирования:* Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Безопасность и переносимость НПВС: фокус на ацеклофенак. *Медицинский совет.* 2019; 9: 110-120. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-110-120.

*Конфликт интересов:* авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Safety and tolerability of nsaids: focus on aceclofenac

**Elena A. USHKALOVA, Sergey K. ZYRYANOV, Karina E. ZATOLOCHINA**
Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»: 117198, Moscow, Miklukho-Maklai St., 6

*Author credentials:*

**Ushkalova Elena Andreevna –** Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; tel.: +7(916) 602-10-30; e-mail: eushk@yandex.ru

**Zyryanov Sergey Kensarinovich –** Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; tel: +7 (926) 228-51-82; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

**Zalolochina Karina Eduardovna –** Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; tel: +7(926) 280-03-79; e-mail: w00100@yandex.ru

ABSTRACT

**The article discusses the main problems of safety of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs). The results of randomized clinical studies, pharmacoepidemiological studies and meta-analyses suggesting higher safety of aceclofenac compared to diclofenac and other widely used NSAIDs are presented. Special attention is paid to the new pharmaceutical form of aceclofenac – tablets with modified release, manufactured by Clanza technology, registered under the trade name Aceclagin. It is intended for a single injection per day, which allows to increase adherence to therapy.**

*Keywords:* *non-steroidal anti-inflammatory agents, safety, aceclofenac, Aceclagin*

*For citing:* Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. Safety and tolerability of nsaids: focus on aceclofenac. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 110-120. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-110-120.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) – одна из самых многочисленных и широко применяемых групп лекарственных средств (ЛС), включающая несколько десятков международных непатентованных наименований. Ежедневно их потребляют более 30–50 млн человек в мире [1, 2]. Только в США каждый год выписывается более 111 млн рецептов на препараты этой группы, дополнительно около 30 млрд доз НПВС продается на безрецептурной основе, что составляет около 60% безрецептурного рынка [3]. Регулярно (не менее 1 раза в месяц) НПВС принимают 14–68% жителей разных стран [4–6]. В связи с постарением населения и, как следствие, повышением распространенности дегенеративных и воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата и других патологических состояний, требующих применения НПВС, масштабы потребления препаратов этой группы прогрессивно увеличиваются во всем мире [2, 7, 8]. Например, в США в период с 2005 по 2010 г. оно увеличилось на 41% [2].

В 25–35% случаев НПВС используют нерационально, в т. ч. у пациентов, имеющих предостережения и противопоказания к их применению, и в дозах, превышающих максимальную терапевтическую [5, 6, 9, 10]. Причем нерациональное применение НПВС чаще наблюдается в группах пациентов с факторами риска развития нежелательных реакций (НР) – у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих коморбидными заболеваниями и получающих множественные сопутствующие ЛС [6, 11, 12]. Все это обусловливает важное место НПВС в структуре заболеваемости и смертности населения [13–15].

Поскольку в сравнительных исследованиях и метаанализах не было обнаружено существенных различий в эффективности разных препаратов НПВС при применении по разным показаниям в стандартных дозах, выбор препарата конкретному пациенту в значительной степени определяется его переносимостью и безопасностью, а большое количество зарегистрированных НПВС позволяет подбирать препарат с наилучшим соотношением «польза/риск» для конкретного пациента [16–19].

Однако результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют, что в реальной практике врачи часто осуществляют неправильный выбор препарата [11, 21, 22] и в недостаточной мере информируют пациентов о безопасности НПВС, что приводит к их нерациональному применению пациентами, в т. ч. для самолечения [23–25].

## БЕЗОПАСНОСТЬ НПВС И ИХ МЕСТО В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ

НПВС могут вызывать многочисленные НР со стороны различных органов и систем (*табл. 1*) и занимают одно из ведущих мест среди всех фармакологических групп по частоте регистрации НР, включая серьезные [26, 27].

Наиболее частые НР НПВС, в т. ч. поражения ЖКТ (10–50%), почек (1–15%), нарушение агрегации тромбоцитов и отрицательное влияние на систему кровообращения (1–5%), являются класс-специфичными и связаны с их основным механизмом действия – ингибированием изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ) [28]. Серьезные НР НПВС, включающие кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ, перфорацию и прободение язвенных поражений ЖКТ, сердечно-сосудистые тромботические осложнения, артериальную гипертензию, застойную сердечную недостаточность, тяжелые поражения печени и почек, анафилактоидные и тяжелые кожные реакции, усиление и/или удлинение продолжительности кровотечения после травмы или хирургического вмешательства, развиваются у 5–7% пациентов и вносят существенный вклад в неблагоприятные исходы лечения [26, 27, 29].

***Таблица 1.*** Нежелательные эффекты НПВС [27]
***Table 1.*** Undesirable effects of NSAIDs [27]

| Орган/система | Токсичность |
|---|---|
| Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) | • Диспепсия<br>• Эзофагит<br>• Желудочно-кишечные язвы<br>• Осложнения язв (кровотечение, перфорация, обструкция)<br>• Эрозии и стриктуры тонкого кишечника<br>• Колит |
| Сердечно-сосудистая система | • Сердечная недостаточность<br>• Инфаркт миокарда<br>• Инсульт<br>• Сердечно-сосудистая смерть |
| Почки | • Задержка натрия<br>• Прибавка в весе и отеки<br>• Гипертензия<br>• Гиперкалиемический дистальный ренальный тубулярный ацидоз IV типа<br>• Острая почечная недостаточность<br>• Папиллярный некроз<br>• Острый интерстициальный нефрит<br>• Ускорение развития хронической почечной недостаточности |
| Печень | • Бессимптомное повышение уровня печеночных аминотрансфераз<br>• Острый гепатит<br>• Холестаз<br>• Холестатический гепатит<br>• Гранулематозный гепатит<br>• Хронический холестаз с дуктопенией<br>• Желтая дистрофия печени с развитием фульминантной печеночной недостаточности |
| Аллергические реакции | • Сыпи<br>• Фотосенсибилизация<br>• Бронхиальная астма<br>• Аспирин-провоцируемое респираторное заболевание (aspirin-exacerbatedrespiratorydisease – AERD) |
| Кровь | • Цитопении<br>• Коагулопатии |
| Центральная нервная система | • Головокружение, спутанность сознания, сонливость<br>• Судороги<br>• Снижение слуха, тиннитус<br>• Асептический менингит |
| Опорно-двигательный аппарат | • Хондротоксичность<br>• Замедление заживления переломов |

В первичном звене оказания медицинской помощи примерно 6% пациентов обращаются к врачу по поводу НР НПВС в первые 2 месяца после их назначения [26]. НР НПВС, прежде всего желудочно-кишечные кровотечения, сердечные приступы, инсульт и поражение почек, обусловливают 11–30% всех госпитализаций, связанных с НР ЛС [30–33]. Только в США от осложнений, развивающихся при применении НПВС, ежегодно умирает 10–20 тыс. человек, а у больных с ревматоидным артритом НПВС являются причиной не менее 2600 дополнительных смертей в год [12, 33]. Ежегодная смертность от желудочно-кишечных кровотечений, развивающихся при применении НПВС, сопоставима с таковой от лейкемии, ВИЧ-инфекции и множественной миеломы [12].

Спектр клинической токсичности НПВС в целом сходен для разных препаратов этой группы, однако частота развития НР со стороны определенных органов и систем может существенно различаться и зависит как от их фармакодинамических свойств, особенно степени ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, так и фармакокинетических характеристик (биодоступность, период полувыведения, экскреция) [28].

Риск желудочно-кишечных кровотечений, инфаркта миокарда и инсульта при применении всех НПВС начинает повышаться уже с первых дней применения, поскольку связан с механизмом действия препаратов [27]. Считают, что максимальный риск сердечно-сосудистых осложнений существует при применении препаратов с высокой селективностью к ЦОГ-2, в то время как желудочно-кишечных – неселективных (традиционных) НПВС (*рис.*) [34].

Неселективные НПВС повышают риск развития желудочно-кишечных кровотечений в среднем в 4 раза, селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) – в 3 раза [26]. Риск кровотечений может существенно повышаться при совместном применении с другими ЛС, в т. ч. с кортикостероидами – в 12 раз, со спиронолактоном – в 11 раз, с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина – в 7 раз [36]. Смертность при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ, вызванных НПВС, составляет 21% и существенно превышает таковую у пациентов с кровотечениями той же локализации, не принимавших препараты этой группы (7%) [37].

***Рисунок.*** Соотношение ЦОГ-1/ЦОГ-2 [35]
***Figure.*** Ratio COX-1/COX-2 [35]

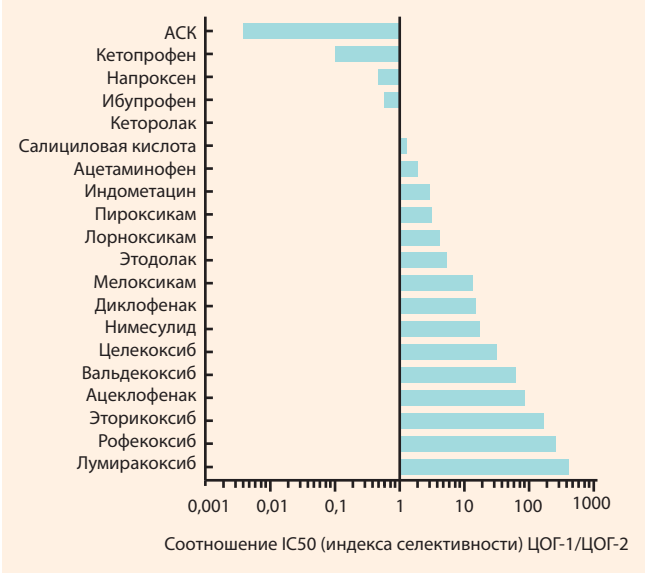



***Таблица 2.*** Риск развития желудочных кровотечений по результатам популяционного когортного исследования в Великобритании (n = 958 397) [39]
***Table 2.*** Risk of gastric hemorrhage in the UK population cohort study (n = 958 397) [39]

| Препарат | Относительный риск |
|---|---|
| Неселективные НПВС (низкие/средние дозы) | 2,4 |
| Неселективные НПВС (высокие дозы) | 4,9 |
| Парацетамол в дозах выше 2 г/сут | 3,6 |

Вероятность развития кровотечений и других серьезных НР повышается при увеличении дозы и длительности применения НПВС. При этом даже анальгетик парацетамол, рассматриваемый в качестве наиболее безопасного препарата в отношении желудочно-кишечных осложнений, теряет свои преимущества перед НПВС (*табл. 2*). Среднее время от начала лечения НПВС до развития серьезных НР со стороны ЖКТ составляет 89 дней [38].

Среди неселективных НПВС высоким потенциалом гастротоксичности обладают кеторолак, пироксикам, азапропазон, индометацин и высокие дозы АСК, низким – ибупрофен в «анальгетических» дозах (≤1200 мг/сут) и ацеклофенак [40, 41]. Следует отметить, что ацеклофенак по результатам метаанализов обсервационных исследований с точки зрения риска развития желудочно-кишечных осложнений не отличался от самого безопасного в этом отношении селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба (*табл. 3*). Теоретическое предположение о преимуществах препаратов с преобладающим действием на ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, набуметон и этодолак) в отношении желудочно-кишечной безопасности по сравнению с неселективными НПВС в большинстве эпидемиологических исследований подтвердить не удалось [19, 41–44].

Данные о риске кардиотоксичности при применении разных препаратов НПВС и механизме ее развития достаточно противоречивы [45]. Согласно предостережению FDA, опубликованному в июле 2015 г., регулярный прием НПВС может способствовать развитию 7–8 дополнительных кардиоваскулярных осложнений на 1000 пациентолет у взрослых лиц со средним и высоким сердечно-сосудистым риском, который еще в большей степени повышается у пациентов с исходным сердечно-сосудистым заболеванием [46]. Самый высокий риск в группе селективных ингибиторов ЦОГ-2 ассоциируется с применением отозванного с фармацевтического рынка по этой причине рофекоксиба [47], самый низкий – целекоксиба [48–50]. Данные о кардиотоксичности эторикоксиба противоречивы. В большом метаанализе Trelle et al., включавшем 31 плацебо-контролируемое или сравнительное исследова-

**Таблица 3.** Относительный риск развития серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по результатам метаанализов обсервационных исследований
**Table 3.** Relative risk of serious complications of upper gastrointestinal tract based on meta-analysis of observational studies

| ЛС | ОР (95% ДИ) | |
|---|---|---|
| | Метаанализ 28 исследований [42] | Метаанализ 9 исследований [41] |
| Ацеклофенак | 1,43 (0,65–3,15) | 1,44 (0,65–3,2) |
| Целекоксиб | 1,45 (1,17–1,81) | 1,42 (0,85–2,37) |
| Ибупрофен | 1,84 (1,54–2,20) | 2,69 (2,17–3,3) |
| Рофекоксиб | 2,32 (1,89–2,86) | 2,12 (1,59–2,84) |
| Сулиндак | 2,89 (1,90–4,42) | - |
| Диклофенак | 3,34 (2,79–3,99) | 3,98 (3,36–4,72) |
| Мелоксикам | 3,47 (2,19–5,50) | 4,15 (2,59–6,64) |
| Нимесулид | 3,83 (3,20–4,60) | - |
| Кетопрофен | 3,92 (2,70–5,69) | 5,57 (3,94–7,87) |
| Напроксен | 4,10 (3,22–5,23) | 5,63 (3,83–8,28) |
| Теноксикам | 4,10 (2,16–7,79) | - |
| Индометацин | 4,14 (2,91–5,90) | 5,40 (4,16–7,00) |
| Дифлунисал | 4,37 (1,07–17,81) | - |
| Пироксикам | 7,43 (5,19–10,63) | 9,94 (5,99–16,50) |
| Кеторолак | 11,50 (5,56–23,78) | 14,54 (5,87–36,04) |
| Азапропазон | 18,45 (10,99–30,97) | - |

ние с другими НПВС (116 429 пациентов, 115 000 пациенто-лет), применение эторикоксиба ассоциировалось с повышением риска развития инсульта и наиболее высоким риском сердечно-сосудистой смерти (*табл. 4*) [49], в то время как объединенные данные 17 исследований, включенных в метаанализ De Vecchis R. et al., не позволили выявить повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений при его применении как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с напроксеном, который в настоящее время рассматривается в качестве самого безопасного в этом отношении неселективного НПВС [51].

Особого внимания заслуживает повышенный риск кардиотоксичности, выявленный в последние годы для самых широко применяемых в медицинской практике препаратов – ибупрофена и диклофенака. Например, в вышеприведенном метаанализе Trelle et al. риск развития инсульта и сердечно-сосудистой смертности в группе диклофенака оказался даже выше, чем у отозванного по этой причине рофекоксиба (*табл. 4*) [49].

Аналогичные результаты получены в других больших исследованиях и метаанализах [52–57].

Так, в метаанализе Kearney et al., использовавших данные 138 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продолжительностью не менее 4 недель, применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в целом ассоциировалось с повышением риска серьезных сердечно-сосудистых НР по отношению к плацебо на 42%, преимущественно за счет повышения риска развития инфаркта миокарда [56]. Высокие дозы ибупрофена (800 мг х 3 р/сут) и диклофенака (75 мг х 2 р/сут), но не напроксена ассоциировались со сходным риском. На основании результатов этого метаанализа диклофенак отнесен к НПВС с высоким риском кардиотоксичности (*табл. 5*), что вызывает особое беспокойство, так как в течение длительного времени он рассматривался в качестве «золотого стандарта» НПВС.

Сопоставимый риск сердечно-сосудистых осложнений при применении высоких доз диклофенака и коксибов был подтвержден и в самом большом метаанализе, включавшем 280 плацебо-контролируемых РКИ (124 513 участников, 68 342 пациенто-лет) и 474 сравнительных РКИ НПВС между собой (229 296 участников, 165 456 пациенто-лет) [57]. Согласно результатам этого метаанализа риск развития больших коронарных событий по

**Таблица 4.** Относительный риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений и смерти при применении НПВС по результатам метаанализа 31 исследования НПВС (сравнение с плацебо или другими НПВС, 116 429 пациентов, 115 000 пациенто-лет) [49]
**Table 4.** Relative risk of serious cardiovascular complications and death from NSAIDs based on meta-analysis of 31 studies of NSAIDs (compared to placebo or other NSAIDs, 116,429 patients, 115,000 PY) [49]

| | Относительный риск (95% доверительный интервал) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Инфаркт миокарда | Инсульт | Сердечно-сосудистая смерть | Смерть от всех причин |
| Напроксен | 0,82 (0,37–1,67) | 1,76 (0,91–3,33) | 0,98 (0,41–2,37) | 1,23 (0,71–2,12) |
| Ибупрофен | 1,61 (0,50–5,77) | 3,36 (1,00–11,60) | 2,39 (0,69–8,64) | 1,77 (0,73–4,30) |
| Диклофенак | 0,82 (0,29–2,20) | 2,86 (1,09–8,36) | 3,98 (1,48–12,70) | 2,31 (1,00–4,95) |
| Целекоксиб | 1,35 (0,71–2,72) | 1,12 (0,60–2,06) | 2,07 (0,98–4,55) | 1,50 (0,96–2,54) |
| Эторикоксиб | 0,75 (0,23–2,39) | 2,67 (0,82–8,72) | 4,07 (1,23–15,70) | 2,29 (0,94–5,71) |
| Рофекоксиб | 2,12 (1,26–3,56) | 1,07 (0,60–1,82) | 1,58 (0,88–2,84) | 1,56 (1,04–2,23) |
| Лумиракоксиб | 2,00 (0,71–6,21) | 2,81 (1,05–7,48) | 1,89 (0,64–7,09) | 1,75 (0,78–4,17) |

● ***Таблица 5.*** Риск сердечно-сосудистых осложнений при применении НПВС [58]
● ***Table 5.*** Risk of cardiovascular complications when using NSAIDs [58]

| ЛС | Риск сердечно-сосудистых осложнений |
|---|---|
| Ибупрофен | Высокий |
| Диклофенак | Высокий |
| Рофекоксиб | Высокий |
| Целекоксиб | Неясный/высокий |
| Напроксен | Низкий |

сравнению с плацебо повышали как коксибы, диклофенак, так и ибупрофен (*табл. 6*), однако риск сосудистой смерти достоверно увеличивался только при применении коксибов и диклофенака, а при применении ибупрофена наблюдалась тенденция к ее повышению. На каждые 1000 пациентов, получающих коксиб или диклофенак в течение 1 года, приходилось 3 дополнительных по сравнению с плацебо сосудистых осложнения, одно из которых было фатальным. Все эти препараты примерно в 2 раза повышали риск развития сердечной недостаточности. Напроксен не оказывал существенного влияния на большие сосудистые события и сосудистую смертность, однако так же, как и во всех других исследованиях, ассоциировался с более высоким риском желудочно-кишечных осложнений, чем препараты сравнения (*табл. 6*).

Высокий сердечно-сосудистый риск при применении диклофенака выявлен и в метаанализах обсервационных исследований [48, 59], причем в ряде из них показано, что диклофенак может существенно повышать риск сердечно-сосудистых осложнений даже при применении в низких безрецептурных дозах (75 мг/сут) [14, 47, 60].

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и Европейское общество кардиологии (European Society of Cardiology) рассматривают диклофенак и селективные ингибиторы ЦОГ-2 в качестве препаратов, противопоказанных пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском [61].

Следует отметить, что байесовский метаанализ, использовавший индивидуальные данные пациентов из больших баз данных реальной медицинской практики (446 763 пациента, 61 460 случаев инфаркта миокарда), не позволил выявить и преимущества напроксена с точки зрения риска развития инфаркта миокарда по сравнению с целекоксибом, диклофенаком и ибупрофеном [50]. Риск развития этого осложнения носил четко выраженный дозозависимый характер и повышался моментально после начала приема НПВС. В первые 7 дней приема изученных препаратов вероятность повышения риска инфаркта миокарда составляла от 92 до 99%. Максимальный риск наблюдался в первые 8–30 дней применения НПВС в высокой суточной дозе (целекоксиб > 200 мг, диклофенак > 100 мг, ибупрофен > 1200 мг и напроксен > 750 мг). При этом для диклофенака в отличие от других препаратов риск продолжал повышаться после 30 дней лечения, что, по мнению авторов, свидетельствует о его скрытых кумулятивных эффектах и требует дальнейшего изучения.

Кроме того, диклофенак относится к препаратам НПВС, которые наиболее часто ассоциируются с лекарственными поражениями печени [62–64], что может быть связано с его митохондриальной токсичностью [65], а также с наличием генетической предрасположенности [66, 67]. Другой препарат НПВС, ассоциирующийся с высоким риском гепатотоксичности, – нимесулид, образующий реактивный метаболит [68, 69]. В связи с риском этого осложнения нимесулид был отозван с рынка ряда стран, а в Евросоюзе введены ограничения на его применение как в отношении показаний (препарат второго ряда для лечения острой боли и дисменореи), так и в отношении максимальной суточной дозы (100 мг) и максимальной продолжительности применения (15 дней) [70]. Однако результаты недавно опубликованного метаанализа 25 обсервационных исследований свидетельствуют, что примерно у трети пациентов с гепатотоксичностью, вызванной нимесулидом, она возникла в течение менее 15 дней после начала лечения и почти у половины (45,5%) приводила к необходимости трансплантации печени или к летальному исходу [68]. В многоцентровом исследовании «случай – контроль», проведенном в Италии, помимо нимесулида, умеренное повышение риска гепатотоксичности также ассоциировалось с применением ибупрофена и высоких доз кетопрофена [69].

● ***Таблица 6.*** Относительный риск сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений НПВС по результатам метаанализа Bhala N. et al. [57]
● ***Table 6.*** Relative risk of cardiovascular and gastrointestinal complications of NSAIDs based on Bhala N et al meta-analysis results [57]

| ЛС | Большие коронарные события | | Сосудистая смерть | | Желудочно-кишечные осложнения (перфорация, обструкция или кровотечение) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ОР | Р | ОР | Р | ОР | Р |
| Коксибы | 1,76 | 0,0001 | 1,58 | 0,0103 | 1,81 | 0,0070 |
| Диклофенак | 1,7 | 0,0032 | 1,65 | 0, 0187 | 1,89 | 0,0106 |
| Ибупрофен | 2,22 | 0,0253 | 1,90 | 0,17 | 3,97 | <0,0001 |
| Напроксен | 0,84 | >0,05 | 1,08 | 0,80 | 4,22 | <0,0001 |

Таким образом, проблемы с безопасностью широко применяемых препаратов НПВС вынуждают искать более безопасные альтернативы. В последние годы в качестве такой альтернативы все большее внимание привлекает ацеклофенак, который в ряде европейских и азиатских стран вышел на первое место по потреблению среди НПВС [71, 72].

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АЦЕКЛОФЕНАКА

Ацеклофенак, так же как и диклофенак, является производным фенилуксусной кислоты и отличается от диклофенака наличием 2,6-дихлорфениламиновой группы. Эти изменения в химической структуре позволили существенно улучшить фармакологические свойства препарата, сохранив аналогичную с диклофенаком эффективность и повысив безопасность [73]. Препарат обладает умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 (*рис. 1*), а также имеет дополнительные механизмы действия, в т. ч. угнетает синтез провоспалительных цитокинов, подавляющих синтез хондроцитов и активизирующих деградацию хряща [74, 75].

Сопоставимая эффективность ацеклофенака при ревматических заболеваниях и боли с другими НПВС, включая диклофенак, напроксен, кеторолак, теноксикам, кетопрофен и пироксикам, была продемонстрирована в сравнительных двойных слепых рандомизированных исследованиях и подтверждена результатами метаанализов [71, 76–78]. При этом по результатам недавно опубликованного большого метаанализа 44 РКИ с участием 19 045 пациентов с остеоартритом коленных суставов ацеклофенак, наряду с эторикоксибом и целекоксибом, вошел в тройку самых эффективных НПВС у больных с наиболее сильной болью [78].

Систематический обзор 9 проспективных сравнительных исследований ацеклофенака с диклофенаком (5 – при остеоартрите, 1 – при ревматоидном артрите, 1 – при различных мышечно-скелетных расстройствах, 1 – при боли в нижней части спины, 1 – при боли после экстракции зуба) также выявил преимущества ацеклофенака перед препаратом сравнения как с точки зрения эффективности (во всех исследованиях ацеклофенак или не уступал, или превосходил диклофенак), так и переносимости [76].

Согласно результатам еще одного метаанализа 9 РКИ продолжительностью не менее 3 месяцев у больных с остеоартритом ацеклофенак (100 мг/сут) был сопоставим по эффективности облегчения боли (тенденция к превосходству) с другими НПВС, включая диклофенак (150 мг/сут), пироксикам (20 мг) и напроксен (500 мг), а также с парацетамолом (3000 мг/сут) и превосходил их в отношении улучшения функции суставов [77]. При этом ацеклофенак вызывал достоверно меньше (на 31%) НР со стороны ЖКТ, чем препараты сравнения. Выбывание из исследований реже наблюдалось в группе ацеклофенака, чем парацетамола, считающегося наиболее безопасным препаратом в отношении желудочно-кишечных НР.

Лучшая переносимость и бóльшая безопасность ацеклофенака, прежде всего со стороны ЖКТ, по сравнению с другими НПВС была продемонстрирована и в других исследованиях. Метаанализ 13 двойных слепых РКИ с участием 3 574 пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом продемонстрировал не только превосходство ацеклофенака с точки зрения желудочно-кишечной переносимости, но и его более высокую безопасность в целом по сравнению с диклофенаком, индометацином, напроксеном, пироксикамом, теноксикамом и кетопрофеном [79]. В группе ацеклофенака общая частота НР, частота НР со стороны ЖКТ и выбываний из исследования из-за плохой переносимости были значительно ниже, чем при применении препаратов сравнения. Кроме того, приверженность к лечению также была лучше в группе ацеклофенака, что, по-видимому, объясняется его лучшей переносимостью. Авторы метаанализа рекомендовали ацеклофенак в качестве препарата выбора для лечения ревматических заболеваний.

В двойных слепых рандомизированных исследованиях более высокая желудочно-кишечная безопасность ацеклофенака по сравнению с диклофенаком подтверждена объективными методами исследования, включая фиброгастродуоденоскопию и электронную микроскопию. Как следствие, применение ацеклофенака приводило к существенному уменьшению потребления гастропротекторов [80–82].

Лучшая желудочно-кишечная переносимость ацеклофенака по сравнению с диклофенаком и другими неселективными НПВС подтверждена и результатами крупномасштабных длительных исследований, проведенных в Великобритании и Испании (12 месяцев и 4 года соответственно) [83, 84]. В испанском исследовании ацеклофенак ассоциировался с самой низкой частотой желудочно-кишечных кровотечений (1,7 на 1 000 пациенто-лет) среди 13 изученных препаратов НПВС, в т. ч. по сравнению с препаратами с преимущественным действием на ЦОГ-2 [84], а по результатам метаанализа 28 обсервационных исследований (*табл. 7*) относительный риск развития НР со стороны верхних отделов ЖКТ при применении ацеклофенака был сопоставим с таковым целекоксиба и ниже, чем у других НПВС [41].

Результаты ряда исследований предполагают, что ацеклофенак более безопасен с точки зрения кардиотоксичности по сравнению с другими неселективными НПВС [85, 86], что позволяет рекомендовать его использование у пациентов с умеренным кардиоваскулярным риском и у лиц пожилого возраста [86, 87].

Значительно лучшая переносимость ацеклофенака по сравнению с другими НПВС подтверждается и данными фармаконадзора разных стран [88, 89]. Так, анализ базы данных фармаконадзора Франции показал, что ацеклофенак ассоциировался с самой низкой кумулятивной частотой НР среди всех НПВС – 0,30 случаев на миллион DDD[1] [88]. Самый высокий риск серьезных НР

[1] DDD – Defined daily dose – расчетная средняя поддерживающая суточная доза ЛС, применяемого по основному показанию у взрослых (показатель, предложенный ВОЗ для расчета потребления ЛС).

***Таблица 7.*** Относительный риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при применении НПВС (мета-анализ 28 обсервационных исследований) [41]
***Table 7.*** Relative risk of complications of upper gastrointestinal tract complications caused by the use of NSAIDs (meta-analysis of 28 observational studies) [41]

| ЛС | ОР (95% ДИ) |
|---|---|
| Ацеклофенак | 1,43 (0,65–3,15) |
| Целекоксиб | 1,45 (1,17–1,81) |
| Ибупрофен | 1,84 (1,54–2,20) |
| Рофекоксиб | 2,32 (1,89–2,86) |
| Сулиндак | 2,89 (1,90–4,42) |
| Диклофенак | 3,34 (2,79–3,99) |
| Мелоксикам | 3,47 (2,19–5,50) |
| Нимесулид | 3,83 (3,20–4,60) |
| Кетопрофен | 3,92 (2,70–5,69) |
| Теноксикам | 4,10 (2,16–7,79) |
| Напроксен | 4,10 (3,22–5,23) |
| Индометацин | 4,14 (2,91–5,90) |
| Дифлунисал | 4,14 (1,07–17,8) |
| Пироксикам | 7,43 (5,19–10,6) |
| Кеторолак | 11,50 (5,56–23,78) |
| Азапропазон | 18,45 (10,99–30,97) |

со стороны ЖКТ, печени, кожи и почек в данном анализе был выявлен, соответственно, для кетопрофена, нимесулида, мелоксикама и теноксикама. Сходные данные получены службой фармаконадзора Великобритании в первый год после выхода на рынок ацеклофенака, мелоксикама и рофекоксиба [89]. Частота НР, скорректированная на DDD, составила в этом исследовании 8,7 (6,1–12,0) для ацеклофенака, 24,8 (23,1–26,6) – для мелоксикама и 52,6 (49,9–55,4) – для рофекоксиба.

Ацеклофенак ассоциировался с более низкой частотой желудочно-кишечных кровотечений, боли в животе и артериальной гипертензии, чем мелоксикам, и более низкой частотой желудочно-кишечных кровотечений, боли в животе, гепатотоксичности, тромбоэмболических НР, артериальной гипертензии и отеков, чем рофекоксиб.

Кроме того, в отличие от многих других НПВС, ацеклофенак не только не оказывает хондротоксического действия, но и способствует активному восстановлению хрящевой ткани, подавляя катаболические процессы, связанные с воспалением [74, 90, 91].

Высокая эффективность ацеклофенака в сочетании с хорошей переносимостью обусловливает высокий уровень удовлетворенности пациентов лечением и высокую приверженность к нему, что было продемонстрировано в панъевропейском исследовании с участием 23 407 пациентов с болью вследствие воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний [92]. Причиной назначения ацеклофенака более половине участников этого исследования явилась их неудовлетворенность предшествующей терапией другими НПВС. Ацеклофенак оценивался пациентами как высокоэффективный препарат с быстрым анальгезирующим эффектом. 85% пациентов оценили действие ацеклофенака как «очень хорошее», 32% сообщили о полном исчезновении боли. Доля пациентов, которая оценивала боль как «тяжелую», на фоне применения ацеклофенака сократилась с 41 до 2%. В конце периода наблюдения более 90% пациентов были удовлетворены ацеклофенаком, более 90% сохраняли приверженность лечению.

## НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА АЦЕКЛОФЕНАКА, ИЗГОТОВЛЕННАЯ ПО ТЕХНОЛОГИИ CLANZA[2]

Помимо хорошей переносимости, важнейшим фактором приверженности терапии, особенно при длительном лечении, является кратность приема препаратов в сутки [93, 94]. Максимальная приверженность наблюдается при применении ЛС, предназначенных для однократного приема, при двукратном приеме она снижается на 6,7%, трехкратном – на 13,5%, четырехкратном – на 19,2% [95]. Сокращение кратности приема признано одним из наиболее эффективных способов улучшения приверженности лечения, особенно у пациентов пожилого возраста [95, 96].

Улучшить приверженность терапии позволяет использование передовых технологий изготовления лекарственных форм, которые помогают уменьшить кратность приема до 1 раза в сутки. До последнего времени в Европе и в России пероральный ацеклофенак был представлен двумя формами – таблетки 100 мг и порошок для приготовления суспензии 100 мг, которые нужно принимать 2 раза в день ввиду относительно короткого периода полувыведения лекарства.

С начала 2019 г. в России стал доступен препарат Ацеклагин® – новая лекарственная форма ацеклофенака в виде таблеток с модифицированным высвобождением, изготовленных по южнокорейской технологии Clanza. Таблетка Ацеклагина имеет два слоя высвобождения, которые формируются за счет использования технологии последовательного гранулирования и прессования компонентов, что позволяет поместить 200 мг лекарства в одну таблетку[3]. Благодаря технологии Clanza обеспечивается двухфазное высвобождение действующего вещества: содержащиеся в первом слое 110 мг ацеклофенака всасываются в верхних отделах ЖКТ, обеспечивая пик концентрации в крови уже через 1,5 часа, что в 2 раза опережает кинетику обычного ацеклофенака и позволяет достичь более быстрого развития анальгезирующего эффекта (*табл. 8*) [97]. Благодаря полимерной структуре

[2] Технология производства таблеток с модифицированным высвобождением, использующаяся для изготовления ЛП Clanza® CR, Корея («Юнайтед Фарм Инк.», Южная Корея).
[3] Закрытые данные ООО «Тева»: описание процесса производства и контрольных параметров технологического процесса; сравнительное испытание на растворение лекарственной формы.

**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ацеклагин®**

**Торговое наименование:** Ацеклагин®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** ацеклофенак. **Лекарственная форма:** таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). **Код АТХ:** M01AB16. **Показания к применению:** купирование воспаления и болевого синдрома при люмбаго, зубной боли, плечелопаточном периартрите, ревматическом поражении мягких тканей, для симптоматического лечения ревматоидного артрита, остеоартроза и анкилозирующего спондилита. Симптоматическая терапия, уменьшение боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет. Дисменорея. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к ацеклофенаку или вспомогательным компонентам препарата; бронхоспазм, ринит или крапивница после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП в анамнезе (полный или неполный синдром непереносимости ацетилсалициловой кислоты — риносинусит, крапивница, полипы слизистой оболочки полости носа, бронхиальная астма); эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в фазе обострения (в т. ч. язвенный колит, болезнь Крона); желудочно-кишечное кровотечение или подозрение на него; тяжелая сердечная недостаточность (**II–IV** класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или артерий головного мозга; период после проведения аортокоронарного шунтирования; тяжелая печеночная недостаточность или заболевания печени в активной стадии; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин.), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; нарушения кроветворения и коагуляции; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** заболевания печени, почек и ЖКТ в анамнезе, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, снижение объема циркулирующей крови (в том числе после обширных оперативных вмешательств), ишемическая болезнь сердца, хроническая почечная, и печеночная, и сердечная недостаточность, клиренс креатинина менее 60 мл/мин., язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции Helicobacter pylori, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, пожилой возраст, длительное применение НПВП, тяжелые соматические заболевания, алкоголизм. **Способ применения и дозы (полную информацию см. в инструкции по применению):** внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды. Рекомендованная суточная доза для взрослых составляет 200 мг при однократном приеме (1 таблетка в сутки). **Нежелательные реакции (полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению):** наиболее частыми нежелательными реакциями были: головокружение; диспепсия, боль в животе, тошнота, диарея; повышение активности «печеночных» ферментов.

**Форма выпуска:** таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг. По 10 таблеток в блистер из ПВДХ/алюминиевой фольги. 1, 3 или 10 блистеров с инструкцией по применению в пачку картонную. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Рег. номер:** ЛП-004818-230418. ACN-RU-NP-00001-HCP.

**Препарат отпускается по рецепту.**

Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. Реклама. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению препарата Ацеклагин®.

**1.** Инструкция по медицинскому применению препарата Ацеклагин®. *технология производства таблеток с модифицированным высвобождением, применяемая для ЛП Clanza® CR (Корея Юнайтед Фарм. Инк., Южная Корея). **единственный зарегистрированный в России ацеклофенак с модифицированным высвобождением действующего вещества (www.grls.rosminzdrav.ru 19.10.2018).

**Общество с ограниченной ответственностью «Тева»**
Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 664-22-34, факс: +7 495 664-22-35, e-mail: info@teva.ru, www.teva.ru

**ACN-RU-00005-HCP**

● ***Таблица 8.*** Фармакокинетические параметры ацеклофенака и ацеклофенака с модифицированным высвобождением (CR) действующего вещества [97]

● ***Table 8.*** Pharmacokinetic parameters of aceclofenac and aceclofenac with modified release (CR) of the active ingredient [97]

| Фармакокинетический параметр | Ацеклофенак (n = 41) | Ацеклофенак с модифицированным высвобождением (n = 41) |
|---|---|---|
| $AUC_{24}$ (мкг х ч/мл) | 42,3 ± 8,35 | 41,1 ± 7,66 |
| $AUC_{\infty}$ (мкг х ч/мл) | 43,2 ± 8,62 | 43,3 ± 7,89 |
| $C_{max}$ (мкг/мл) | 10,3 ± 1,81 | 10,6 ± 2,07 |
| $T_{max}$ (ч) | 3,0 ± 2,1 | 1,5 ± 0,7 |
| $T_{½}$ (ч) | 2,1 ± 0,9 | 5,0 ± 2,1 |

матрицы внутреннего слоя, оставшиеся 90 мг высвобождаются и всасываются постепенно, без создания нежелательных перепадов концентрации [97].

При этом отмечается более чем 2-кратное увеличение периода полувыведения Ацеклагина по сравнению с обычным ацеклофенаком (*табл. 8*) [97]. Таким образом, слой модифицированного высвобождения длительно удерживает эффект, созданный 110 мг ацеклофенака, что позволяет одной таблетке Ацеклагина воздействовать на боль и воспаление на протяжении суток при условии однократного приема [97–98].

Ацеклагин® («Тева») зарегистрирован для лечения люмбаго, плече-лопаточного периартрита, дисменореи, зубной боли, ревматического поражения мягких тканей, симптоматической терапии боли и воспаления, симптоматического лечения ревматоидного артрита, остеоартроза и анкилозирующего спондилита [98].

РКИ с участием пациентов с остеоартритом коленных суставов и болью в спине подтвердили сопоставимую эффективность и безопасность ацеклофенака короткого действия и лекарственной формы с модифицированным высвобождением действующего вещества [99–102], причем пациенты, принимавшие лекарственную форму Clanza, использовали меньше таблеток парацетамола и ранитидина, что может быть косвенным признаком ее несколько большей эффективности и лучшей переносимости [99]. Аналогичные результаты получены и в 14 отечественных исследованиях с участием около 5 000 пациентов [103, 104].

Таким образом, РКИ, обсервационные исследования и метаанализы продемонстрировали благоприятное соотношение «польза/риск» ацеклофенака при различных ревматических заболеваниях и его лучшую переносимость по сравнению с другими НПВС. Недавно зарегистрированная новая лекарственная форма модифицированного высвобождения препарата, изготовленная с использованием технологии Clanza, обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами, которые способствуют развитию обезболивающего эффекта и его последующему удержанию на протяжении суток, что помогает повысить показатели приверженности пациентов и благотворно сказывается на успехе терапии.

Поступила/Received 15.05.2019
ACN-RU-00085-HCP

Реклама

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology International*. 2012;32(6):1491-150. doi: 10.1007/s00296-011-2263-6.
2. Zhou Y., Boudreau D.M., Freedman A.N. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Jan;23(1):43-50. doi: 10.1002/pds.3463.
3. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001;120:594–606.
4. French D.P., James D.H. Reasons for the use of mild analgesics among English students. *Pharm World Sci.* 2008;30(1):79–85.
5. Stosic R., Dunagan F., Palmer H., et al. Responsible self-medication: perceived risks and benefits of over-the-counter analgesic use. *Int J Pharm Pract.* 2011;19(4):236–245.
6. Koffeman A.R., Valkhoff V.E., Celik S., W't Jong G., Sturkenboom M.C., Bindels P.J., van der Lei J., Luijsterburg P.A., Bierma-Zeinstra S.M. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2014 Apr;64(621):e191-8. doi: 10.3399/bjgp14X677815.
7. Kasciuškevičiūtė S., Gumbrevičius G., Vendzelytė A., Ščiupokas A., Petrikonis K., Kaduševičius E. Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An Observational Study. *Medicina (Kaunas).* 2018 May 11;54(2). pii: E30. doi: 10.3390/medicina54020030.
8. Kołodziejska J., Kołodziejczyk M. Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia*. 2018;56(3):174-183. doi: 10.5114/reum.2018.76816.
9. Wilcox C.M., Cryer B., Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: Focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2005;32:2218-24.
10. French D.P., James D.H. Reasons for the use of mild analgesics among English students. *Pharm World Sci*. 2008;30(1):79–85.
11. Roberto G., Bartolini C., Rea F., Onder G., Vitale C., Trifirò G., Kirchmayer U., Chinellato A., Lucente-Forte E., Corrao G., Mugelli A., Lapi F., Gini R.; Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE). NSAIDs utilization for musculoskeletal indications in elderly patients with cerebro/cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 May;74(5):637-643. doi: 10.1007/s00228-018-2411-y.
12. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. J *Rheumatol Suppl*. 1999;56:18–24.
13. Pepine C.J., Gurbel P.A. Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after PRECISION and point of view. *Clin Cardiol*. 2017 Dec;40(12):1352-1356. doi: 10.1002/clc.22814.
14. Schjerning Olsen A.M., Gislason G.H., McGettigan P., Fosbøl E., Sørensen R., Hansen ML., Køber L., Torp-Pedersen C., Lamberts M. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA*. 2015;313:805–814. doi: 10.1001/jama.2015.0809.
15. Shin S.J., Noh C.K., Lim S.G., Lee K.M., Lee K.J. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intest Res.* 2017 Oct;15(4):446-455. doi: 10.5217/ir.2017.15.4.446.
16. Wang R., Dasgupta A., Ward M.M. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):1152-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207677.
17. van Walsem A., Pandhi S., Nixon R.M., Guyot P., Karabis A., Moore R.A. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:66. doi: 10.1186/s13075-015-0554-0.
18. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic

review of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jan;28(1):163–78.
19. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess*. 2008;12(11):1–278.
20. Al Khaja K.A.J., Veeramuthu S., Isa H.A., Sequeira R.P. Prescription audit of NSAIDs and gastroprotective strategy in elderly in primary care. *Int J Risk Saf Med*. 2017;29(1-2):57-68. doi: 10.3233/JRS-170742.
21. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J CIin Pharmacol*. 2014 Oct;70(10):1159-72. doi: 10.1007/s00228-014-1734-6.
22. Karakitsiou M., Varga Z., Kriska M., Kristova V. Risk perception of NSAIDs in hospitalized patients in Greece. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(7):427-430. doi: 10.4149/BLL_2017_083.
23. Phueanpinit P., Pongwecharak J., Sumanont S., Krska J., Jarernsiripornkul N. Physicians' communication of risks from non-steroidal anti-inflammatory drugs and attitude towards providing adverse drug reaction information to patients. *J Eval Clin Pract*. 2017 Dec;23(6):1387-1394. doi: 10.1111/jep.12806.
24. Hamilton K., Davis C., Falk J., Singer A., Bugden S. High risk use of OTC NSAIDs and ASA in family medicine: A retrospective chart review. *Int J Risk Saf Med*. 2015;27(4):191-9. doi: 10.3233/JRS-150662.
25. McCarberg B.H., Cryer B. Evolving Therapeutic Strategies to Improve Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Safety. *Am J Ther.* 2015 Nov-Dec;22(6):e167-78. doi: 10.1097/MJT.0000000000000123.
26. Davis A., Robson J. The dangers of NSAIDs: look both ways. *Br J Gen Pract.* 2016 Apr;66(645):172-3. doi: 10.3399/bjgp16X684433.
27. Crofford L.J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 3):S2. doi: 10.1186/ar4174.
28. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии. *Лечащий врач*. 2006;2. [Nasonov E.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. *Lechashchij vrach*. 2006;2.] (In Russ.)
29. Saad J., Pellegrini M.V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) Toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-2019 Mar 2.
30. Oscanoa T.J., Lizaraso F., Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Jun;73(6):759-770. doi: 10.1007/s00228-017-2225-3.
31. Pirmohamed M., James S., Meakin S., et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15–19.
32. Alexopoulou A., Dourakis S.P., Mantzoukis D., Pitsariotis T., Kandyli A., Deutsch M., Archimandritis A.J. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: a 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med*. 2008 Nov;19(7):505-10. doi: 10.1016/j.ejim.2007.06.030.
33. Risser A., Donovan D., Heintzman J., Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician*. 2009 Dec 15;80(12):1371–8.
34. Grosser T., Fries S., FitzGerald G.A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006;116(1):4-15.
35. Brune K., Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160.
36. Masclee G.M., Valkhoff V.E., Coloma P.M., et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*. 2014;147(4):784–792.e9.
37. Straube S., Tramèr M.R., Moore R.A., Derry S., McQuay H.J. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:41. doi: 10.1186/1471-230X-9-41.
38. Richy F., Bruyere O., Ethgen O., et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jul;63(7):759–66. doi: 10.1136/ard.2003.015925.
39. García Rodríguez L.A., Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001 Sep;12(5):570–6.
40. Massó González E.L., Patrignani P., Tacconelli S., García-Rodríguez L.A. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1592–1601.
41. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F., Sturkenboom M., Perez-Gutthann S.; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
42. Degner F., Sigmund R., Zeidler H. Efficacy and tolerability of meloxicam in an observational, controlled cohort study in patients with rheumatic disease. *Clin. Ther.* 2000;22(4):400–410.
43. Mann J.L., Evans T.S. Gastrointestinal-related complications in a long-term care population taking NSAIDs versus COX-2 inhibitor therapy. *Consult Pharm.* 2004 Jul;19(7):602–13.
44. Peterson K., McDonagh M., Thakurta S., et al. Drug Class Review: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs): Final Update 4 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2010 Nov. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53960.
45. Walker C., Biasucci L.M. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. *Postgrad Med*. 2018 Jan;130(1):55-71. doi: 10.1080/00325481.2018.1412799.
46. US Food and Drug Administration. Non-aspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs): Drug Safety Communication – FDA Strengthens Warning of Increased Chance of Heart Attack or Stroke. July 9, 2015.http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm454141.htm.
47. Farkouh M.E., Greenberg B.P. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol*. 2009;103:1227–1237.
48. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098.
49. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., et al. (2011). Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
50. Bally M., Dendukuri N., Rich B., Nadeau L., Helin-Salmivaara A., Garbe E., Brophy J.M. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017 May 9;357:j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909.
51. De Vecchis R., Baldi C., Di Biase G., Ariano C., Cioppa C., Giasi A., Valente L, Cantatrione S. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol*. 2014 Dec;62(6):437-48.
52. Fosbøl E.L., Folke F., Jacobsen S., et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with non-steroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:395–405.
53. Kohli P., Steg P.G., Cannon C.P., et al. NSAID use and association with cardiovascular outcomes in outpatients with stable atherothrombotic disease. *Am J Med*. 2014;127:53–60.
54. Olsen A.M., Fosbøl E.L., Lindhardsen J., et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126:1955–1963.
55. Ray W.A., Varas-Lorenzo C., Chung C.P., et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:155–163.
56. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Br Med J.* 2006;332:1302–1308. doi: 10.1136/bmj.332.7553.1302.
57. Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A., Bombardier C., Cannon C., Farkouh M.E., FitzGerald G.A., Goss P., Halls H., Hawk E., Hawkey C., Hennekens C., Hochberg M., Holland L.E., Kearney P.M., Laine L., Lanas A., Lance P., Laupacis A., Oates J., Patrono C., Schnitzer T.J., Solomon S., Tugwell P., Wilson K., Wittes J., Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769–779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
58. Marsico F., Paolillo S., Filardi P.P. NSAIDs and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017 Jan;18(Suppl 1): Special Issue on The State of the Art for the Practicing Cardiologist: The 2016 Conoscere E Curare Il Cuore (CCC) Proceedings from the CLI Foundation:e40-e43. doi: 10.2459/JCM.0000000000000443
59. Hernandez-Diaz S., Varas-Lorenzo C., Garcia Rodriguez L.A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98:266–274.
60. Schjerning Olsen A.M., Fosbol E.L., Lindhardsen J., et al. Long-term cardiovascular risk of NSAID use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126:1955–1963.
61. Schmidt M., Lamberts M., Olsen A.M., Fosbøll E., Niessner A., Tamargo J., Rosano G., Agewall S., Kaski J.C., Kjeldsen K., Lewis B.S., Torp-Pedersen C. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016 Apr 1;37(13):1015-23. doi: 10.1093/eurheartj/ehv505.
62. Unzueta A., Vargas H.E., Syed M., Skonberg C., Hansen S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013 Nov;17(4):643-56, ix. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.009.
63. Schmeltzer P.A., Kosinski A.S., Kleiner D.E., Hoofnagle J.H., Stolz A., Fontana R.J., Russo M.W.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Int*. 2016 Apr;36(4):603-9. doi: 10.1111/liv.13032.
64. Teschke R. Top-ranking drugs out of 3312 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel Uclaf Causality Assessment Method.

*Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Nov;14(11): 1169-1187. doi: 10.1080/17425255.2018.1539077.
65. Ramachandran A., Visschers R.G.J., Duan L., Akakpo J.Y., Jaeschke H. Mitochondrial toxicity of diclofenac and its metabolites via inhibition of oxidative phosphorylation (ATP synthesis) in rat liver mitochondria: Possible role in drug induced liver injury (DILI). *Toxicol In Vitro*. 2016 Mar;31:93-102. doi: 10.1016/j.tiv.2015.11.020.
66. Daly A.K., Aithal G.P., Leathart J.B. et al. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterol*. 2007;132(1):272–281.
67. Krasniqi V., Dimovski A., Domjanović I.K., Bilić I., Božina N. How polymorphisms of the cytochrome P450 genes affect ibuprofen and diclofenac metabolism and toxicity. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2016 Mar;67(1):1-8. doi: 10.1515/aiht-2016-67-2754.
68. Kwon J., Kim S., Yoo H., Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Jan 24;14(1):e0209264. doi: 10.1371/journal.pone.0209264.
69. Donati M., Conforti A., Lenti M.C., Capuano A., Bortolami O., Motola D., Moretti U., Vannacci A., Rafaniello C., Vaccheri A., Arzenton E., Bonaiuti R., Sportiello L., Leone R.; DILI-IT Study Group. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jul;82(1):238-48. doi: 10.1111/bcp.12938.
70. EMA. Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use: European Medicines Agency; [updated 2012 Apr 19]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500125574.pdf.
71. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Jun;5(6):1347-57.
72. Suh C.Y., Lee Y.J., Shin J.S., Lee J., Kim M.R., Koh W., Cha Y.Y., Shin B.C., Hwang E.H., Suhr K., Kim M., Ha I.H. Analysis of medical service use of knee osteoarthritis and knee meniscal and ligament injuries in Korea: a cross-sectional study of national patient sample data. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Nov 10;18(1):438. doi: 10.1186/s12891-017-1795-7.
73. Dooley M., Spencer C.M., Dunn C.J. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78.
74. Dingle J.T., Parker M. NSAID Stimulation of Human Cartilage Matrix Synthesis. A Study of the Mechanism of Action of Aceclofenac. *Clin. Drug Invest*. 1997;14:353-362. https://doi.org/10.2165/00044011-199714050-00003.
75. Насонова В.А. Ацеклофенак – безопасность и эффективность. *РМЖ*. 2003;11(5):3–6. [Nasonova V.A. Aceclofenac - safety and efficiency. *RMZh*. 2003;11(5):3–6.]
76. Vohra F., Raut A. Comparative efficacy, safety, and tolerability of diclofenac and aceclofenac in musculoskeletal pain management: A systematic review. *Indian J Pain*. 2016;30:3-6. doi: 10.4103/0970-5333.173431.
77. Patel P.B., Patel T.K. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080.
78. Jung S.Y., Jang E.J., Nam S.W., Kwon H.H., Im S.G., Kim D., Cho S.K., Kim D., Sung Y.K. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):1021-1028. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694.
79. Peris F., Bird H.A., Srni U., Irani M.S., Diaz C., Gijon-Banos J. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standart NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur J Rheum Inflamm*. 1996;16(1):37-45.
80. Yanagawa A., Endo T., Kusakari K., Kudo T., Shimada J. and Mizushima Y. Endoscopic Evaluation of Aceclofenac-Induced Gastroduodenal Mucosal Damage: A Double-Blind Comparison with Sodium Diclofenac and Placebo. *The Journal of Rheumatology*. 1998;8:249-259. http://dx.doi.org/10.3109/BF03041246/
81. Wassif W., Bjarnason I. A comparison of the effects of aceclofenac and diclofenac on gastrointestinal blood loss. *Br J Clin Research*. 1992;3:109-1.
82. Pareek A., Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jul;29(7):849-59. doi: 10.1185/03007995.2013.795139.
83. Huskinsson E.C., Irani M., Murray F. A large prospective open–label, multi–centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Europ. J. Rheumatol. Inflam*. 2000;17:1–7.
84. Llorente Melero M.J., Tenías Burillo J.M., Zaragoza Marcet A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig*. 2002 Jan;94(1):7-18.
85. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R., Grönroos J.M., Klaukka T., Idänpään-Heikkilä J.E., Huupponen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart*. 2006;27:1657–63. doi: 10.1093/eurheartj/ehl053.
86. Каратеев А.Е., Денисов Л.Н., Маркелова Е.И., Гукасян Д.А., Демидова Н.В., Касумова К.А., Насонов Е.Л. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium medicum*. 2013;2:52-57. [Karateev A.E., Denisov L.N., Markelova E.I., Gukasyan D.A., Demidova N.V., Kasumova K.A., Nasonov E.L. Results of AEROPLAN clinical study (analysis of efficacy and risk of complications in the treatment of arthritis using aceclofenac and nimesulide). *Consilium medicum*. 2013;2:52-57.] (In Russ.)
87. Череватенко Р.Ф. Роль ацеклофенака (Аэртала) в комплексном лечении неспецифической люмбалгии. *Хирургия*. 2018;12:96-99. [Cherevatenko R.F. The role of aceclofenac (Airtal) in the complex treatment of nonspecific lumbodynia. *Hirurgiya*. 2018;12:96-99.] (In Russ.)
88. 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/non-case analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013 Apr;27(2):223-30. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x.
89. Raber A., Heras J., Costa J., Fortea J., Cobos A. Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam, and rofecoxib during the first year after marketing in the United Kingdom. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Jun;3(2):225-30.
90. Dingle J.T. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol*. 1999 Jun;58(3):125-9.
91. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413-21.
92. Lemmel E.M., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(3):146-53.
93. de Klerk E., van der Heijde D., Landewé R., van der Tempel H., Urquhart J., van der Linden S. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *J Rheumatol*. 2003 Jan;30(1):44-54.
94. Coleman C.I., Limone B., Sobieraj D.M., Lee S., Roberts M.S., Kaur R., Alam T. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm*. 2012 Sep;18(7):527-39.
95. Lee V.W., Pang K.K., Hui K.C., Kwok J.C., Leung S.L., Yu D.S., Lee D.T. Medication adherence: is it a hidden drug-related problem in hidden elderly? *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13:978-985. doi: 10.1111/ggi.12042.
96. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001 Aug;23(8):1296-310.
97. Bae S.K., Kim S.H., Lee H.W., Seong S.J., Shin S.Y., Lee S.H., Lim M.S., Yoon Y.R., Lee H.J. Pharmacokinetics of a new once-daily controlled-release formulation of aceclofenac in Korean healthy subjects compared with immediate-release aceclofenac and the effect of food: a randomized, open-label, three-period, crossover, single-centre study. *Clin Drug Investig*. 2012 Feb 1;32(2):111-9. doi: 10.2165/11596530-000000000-00000.
98. Инструкция к препарату Ацеклагин®. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=31c2b7d0-8aa4-44ff-81f9-5aca2fdad03b&t, 22.05.2019. [Instructions for Aceclagin®. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=31c2b7d0-8aa4-44ff-81f9-5aca2fdad03b&t, 22.05.2019.] (In Russ.)
99. Pareek A., Chandurkar N., Gupta A., Sirsikar A., Dalal B., Jesalpura B., Mehrotra A., Mukherjee A. Efficacy and safety of aceclofenac-cr and aceclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a 6-week, comparative, randomized, multicentric, double-blind study. *J Pain*. 2011 May;12(5):546–53.
100. Jae-Ho Yang, Kyung-Soo Suk, Byung-Ho Lee, Woo-Chul Jung, Young-Mi Kang, Ji-Hye Kim, Hak- Sun Kim, Hwan-Mo Lee, Seong-Hwan Moon. Efficacy and Safety of Different Aceclofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J*. 2017 May; 58 (3): 637–643.
101. Moon Y.W., Kang S.B., Kim T.K., Lee M.C. Efficacy and Safety of Aceclofenac Controlled Release in Patients with Knee Osteoarthritis: A 4-week, Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study. *Knee Surg Relat Res*. 2014 Mar;26(1):33-42.
102. Yang J.H., Suk K.S., Lee B.H., Jung W.C., Kang Y.M., Kim J.H., Kim H.S., Lee H.M., Moon S.H. Efficacy and Safety of Different Aceclofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J*. 2017 May;58(3):637-64.
103. Каратеев А.Е., Цурган А.В. Ацеклофенак: опыт российских исследований. *Современная ревматология*. 2017;11(4):89–94. [Karateev A.E., Tsurgan A.V. Aceclofenac: Russian research experience. *Sovremennaya revmatologiya*. 2017;11(4):89–94.] (In Russ.)
104. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С. Может ли ацеклофенак рассматриваться в качестве современного преемника «золотого стандарта» НПВП диклофенака. Обзор российских данных. *Медицинский совет*. 2018;1:98–103. [Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Filatova E.S. Whether aceclofenac can be considered as a modern receiver of the «gold standard» of diclofenac NSAID. Review of Russian data. Medicinskij sovet. 2018;1:98–103.] (In Russ.)