

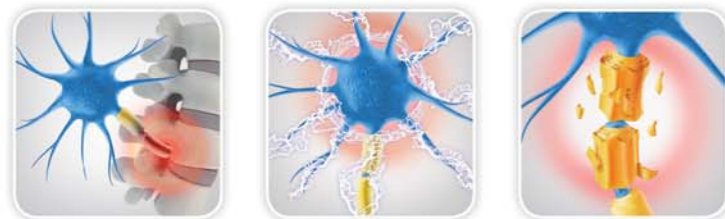


Кто сказал,
что нервные клетки
не восстанавливаются?

Нейробион® – оригинальная разработка компании Мерк, применяется в 70 странах мира¹

- Восстанавливает структуру и функцию нервных волокон²
- Показан при нейропатической боли³
- Содержит три активных витамина В1, В6 и В12 в инъекционной и таблетированной форме³
- Ниже риск аллергии⁴

РИСК АЛЛЕРГИИ НИЖЕ!*



Боль в спине Нейропатическая боль Полинейропатия



1. <http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>. 2. Tong HJ Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy. Ann Acad. Med Singapore 1980; 9.; Janka HU et al. The influence of Neurobion on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy. In: Hrsrg. Rietbrock N. Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine-Steindorff. Verlag, Darmstadt, 1991: 87-97. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион ЛСР-004589/08-070513. 4. Не содержит лидокаин (Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион® ЛСР-004589/08-070513). Информация для медицинских специалистов. Для использования на медицинских конференциях.



Когда рассеянный склероз «молчит»...*



8 из 10 пациентов свободны от прогрессирования РС^{1,2}

Удобное начало и продолжение терапии – высокая приверженность^{3,4}

Благоприятный профиль безопасности доказан более чем 8-летним опытом применения в клинических исследованиях⁵

* 8 из 10 пациентов не имели рецидивов в течение 2 лет приема Абаджио[®]. 8 из 10 пациентов не имели прогрессирования инвалидизации в течение 2 лет приема Абаджио[®]. На 80% меньше число Гд+ очагов на фоне терапии Абаджио[®] по сравнению с плацебо¹. Благоприятный профиль безопасности Абаджио[®] доказан более чем 8-летним опытом применения в КИ⁵.

1. O'Connor P, Wolinsky J S, Confavreux C, et al. TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2011; 365 (14): 1293–1303. 2. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014; 13 (3): 247–256. 3. Vermeresch P, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult. Scler. 2013. 4. Atkinson M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual. Life Outcomes. 2004; 2–12. 5. O'Connor P, W, Li D, Freedman M. S. et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. Neurology. 2006. 66 (6): 894–900. 5. Freedman M. S. et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing forms of multiple sclerosis in the TEMSO extension trial. ECTRIMS. 2013: P544.

Абаджио[®] (терифлунонимид). Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 14 мг терифлунонимид. **Показание к применению:** препарат Абаджио[®] показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (РС). **Способ применения и дозы:** рекомендованная доза Абаджио[®] составляет 14 мг в день. Таблетки следует принимать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или какому-либо из вспомогательных веществ; тяжелая форма печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью); беременность и кормление грудью (женщины с сохраненным детородным потенциалом, не использующие надежные методы контрацепции и при плазменной концентрации терифлунонимид выше 0,02 мг/л); тяжелый иммунодефицит, например СПИД; тяжелое нарушение костномозгового кровообращения, включая клинически значимую анемию, лейкопению, нейтропению или тромбоцитопению; тяжелая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа; тяжелые активные инфекции; тяжелая гипопротениемия; дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет. **Особые указания.** Мониторинг: до начала терапии необходимо оценить артериальное давление, уровень АЛТ, полный клинический анализ крови. Во время лечения следует контролировать АД, уровень АЛТ, ОАК – при симптомах инфекции. Процедура ускоренного выведения: терифлунонимид медленно выводится из плазмы, концентрация в плазме достигают значений ниже 0,02 мг/л в среднем за 8 месяцев, хотя из-за индивидуальных отклонений выведение лекарственных веществ может продолжаться до 2 лет. В любое время после прекращения приема терифлунонимид можно осуществить процедуру ускоренного выведения. Пациенты старшей возрастной группы: Абаджио[®] необходимо назначать с осторожностью пациентам в возрасте 65 лет и старше. **Детская популяция:** безопасность и эффективность Абаджио[®] у детей в возрасте от 10 до 18 лет не установлены. Терифлунонимид не назначается детям в возрасте до 10 лет для лечения РС. **Влияние на печень:** активность печеночных ферментов необходимо проконтролировать перед началом терапии терифлунонимидом, затем каждые две недели в течение первых 6 месяцев лечения и каждые 8 недель впоследствии, или при соответствующих клинических признаках и симптомах. Терапия терифлунонимидом должна прекращаться, если есть подозрение на поражение печени. **Артериальное давление:** необходимо проконтролировать артериальное давление перед началом лечения терифлунонимидом и периодически осуществлять контроль впоследствии. **Инфекции:** необходимо немедленно сообщать о симптомах инфекции врачу. Пациенты с активными острыми и хроническими инфекциями не должны начинать лечение препаратом Абаджио[®] до полного излечения. Безопасность Абаджио[®] у лиц с латентной туберкулезной инфекцией неизвестна. Скрининг на туберкулез в клинических исследованиях систематически не проводился. Пациентам, имеющим положительный тест на туберкулез на скрининге, перед началом приема Абаджио[®] необходимо пройти соответствующее лечение. **Респираторные реакции:** на фоне терапии могут развиваться интерстициальные заболевания легких. **Печеночные симптомы,** такие как постоянный кашель и одышка, могут стать причиной прекращения терапии и проведения дальнейшего обследования. **Гематологические эффекты:** перед началом терапии Абаджио[®] необходимо выполнить полный ОАК. На фоне терапии Абаджио[®] необходимо выполнять ОАК при появлении определенных симптомов и признаков (например, при инфекциях). **Кожные реакции:** в случае появления язвенного стоматита и/или серьезной генерализованной кожной реакции (синдром Стивенса-Джонсона или токсичный эпидермальный некроз – синдром Лайелла) прием терифлунонимид следует прекратить. **Периферическая нейропатия:** в случае подтвержденной периферической нейропатии следует рассмотреть возможность прекращения приема Абаджио[®]. **Вакцинация:** применения живых ослабленных вакцин следует избегать. **Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия:** совместный прием терифлунонимид с левфлунонимидом не рекомендован. Совместный прием с антинеопластическими или иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения рассеянного склероза, не изучался. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** одновременное назначение терифлунонимид и левфлунонимид не рекомендовано. Совместное назначение антинеопластических и иммуносупрессивных препаратов не изучалось. Совместное назначение с интерфероном бета или глатиримера ацетатом не выявило новых проблем с безопасностью, но отмечено большее число нежелательных реакций, чем на фоне монотерапии. Совместное назначение с синергоном бета или глатиримера ацетатом не выявило новых проблем с безопасностью, но отмечено большее число нежелательных реакций, чем на фоне монотерапии. Совместное назначение с рифампицином и других мощных индукторов CYP, препаратов, метаболизируемых CYP2C8, оральных контрацептивов, препаратов, метаболизируемых CYP1A2, субстратов OAT3, BCRP и OATP – с осторожностью. Не рекомендован одновременный прием терифлунонимид и колестирамина или активированного угля. Поэтому при одновременном введении варфарина и терифлунонимид рекомендуется тщательный последующий и текущий контроль МНО. **Беременность и лактация:** женщинам детородного возраста до начала лечения необходимо использовать эффективные средства контрацепции в период лечения препаратом Абаджио[®]. В случае беременности необходимо обсудить с пациенткой риски и возможность проведения процедуры ускоренного выведения. Женщинам, стремящимся к беременности, следует рекомендовать воспользоваться процедурой ускоренного выведения. Колестирамин и активированный уголь влияют на абсорбцию эстрогенов и прогестагенов. **Побочное действие:** на основании плацебо-контролируемых исследований. **Очень частые:** (≥1/10): грипп, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевых путей, парестезия, диарея, тошнота, алопеция, повышение уровня АЛТ, ларингит, дерматиты стоп. **Частые:** (≥1/100, <1/10): бронхит, синусит, фарингит, цистит, вирусный гастроэнтерит, герпес ротовой полости, инфекция пародонта, нейтропения, аллергическая реакция легкой степени, тревога, мигрень, запястный туннельный синдром, гиперестезия, невралгия, периферическая нейропатия, гипертония, рвота, зубная боль, анемия, мышечно-скелетные боли, миалгия, поликинурия, меноррагия, боль, повышение ГТТ, повышение ААТ, снижение веса, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества лейкоцитов, посттравматическая боль. **Передозировка:** информации по передозировке или интоксикации терифлунонимидом у человека нет. В случае существующей передозировки или интоксикации рекомендуется процедура ускоренного выведения. **Фармакотерапевтическая группа:** селективный иммунодепрессант. Код АТХ: L04AA. Регистрационное удостоверение: ЛП-002520. Дата регистрации: 4.07.2014. Полная информация по препарату Абаджио[®] содержится в инструкции по медицинскому применению.

SANOI GENZYME

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.com. www.genzyme.com

Одна таблетка
ежедневно
АБАДЖИО[®]
(терифлунонимид)¹⁴мг

ПК-Мерц

лечение неврологических заболеваний

Эффективен при:

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

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

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

ООО «Мерц Фарма»

123317, Москва, Пресненская наб, 10, блок С «Башня на набережной».

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



КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ?!

Я.Б. Федорова – врач-психиатр высшей категории, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва.

11 РАЗЛИЧИЙ МЕЖДУ НОРМОЙ И ПАТОЛОГИЕЙ



1 ТРУДНОСТИ ПРИ ПОДБОРЕ СЛОВ В РАЗГОВОРЕ

У пациентов с когнитивными нарушениями постепенно снижается словарный запас, он становится ограниченным, замедляется темп речи, появляются «слова-паразиты».

* Возникают сложности при назывании знакомых предметов, которые обычно используются в повседневной жизни: например, пожилые люди не могут вспомнить слово «ножницы» и говорят: «Ну это то, чем режут бумагу». В разговоре долго подбирают необходимое слово или пытаются заменить его синонимами. При нарастании когнитивных расстройств начинают хуже воспринимать обращенные к ним слова и поэтому перестают посещать театры, выставки и т.п.

ТИПИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ: иногда в разговоре бывают затруднения при подборе нужного слова, чаще всего редко употребляемого в повседневной речи, но данные трудности легко разрешаются.

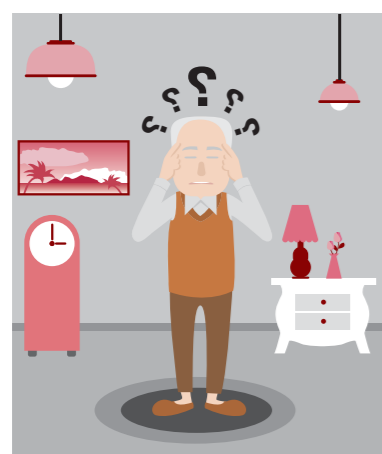


4 СНИЖЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ВНИМАНИЯ

Люди преклонного возраста с сосудистыми и дегенеративными заболеваниями головного мозга часто жалуются на рассеянность восприятия, им трудно найти какой-либо предмет, даже если он находится в поле их зрения.

- * Потерянные вещи обнаруживаются иногда в самых неожиданных местах: например, очки – в морозилке, сковорода – в платяном шкафу, кошелек – в чайнике или пачка макарон – в стиральной машине.
- * Пациентам бывает трудно удержать внимание и сосредоточиться на просмотре телефильмов, чтении книг и газет, сложно переключиться с одного вида деятельности на другой.

ТИПИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ: возможно легкое ослабление внимания из-за усталости или при нарушении сна, которое быстро восстанавливается.

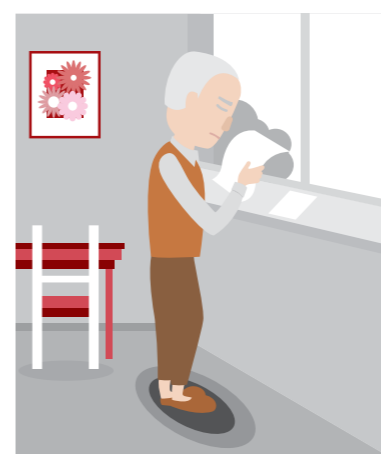


2 СНИЖЕНИЕ ПАМЯТИ

Одна из наиболее распространенных жалоб у пациентов преклонного возраста с сосудистыми и дегенеративными заболеваниями головного мозга – ухудшение памяти. Пожилые люди начинают забывать как текущие события, так и картины недавнего прошлого, а также испытывают трудности в усвоении новой информации.

* Больным приходится записывать свои планы на предстоящий день, составлять список покупок при посещении магазинов и т.п. Они могут по несколько раз повторять одну и ту же фразу и задавать близким людям одни и те же вопросы.

ТИПИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ: человек иногда не может сразу вспомнить имена и/или должности коллег.



5 ТРУДНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ СЧЕТНЫХ ОПЕРАЦИЙ

Большинство пациентов испытывают затруднения при сложных арифметических действиях, долго считают, вспоминая таблицу умножения, многократно проверяют правильность выполненных действий.

* У больных возникают трудности при оплате платежей жилищно-коммунального хозяйства, они часто просят родственников помочь им с расчетами. Оплачивая покупки, могут перепутать купюры, заплатить больше положенной суммы и только дома заметить свою ошибку.

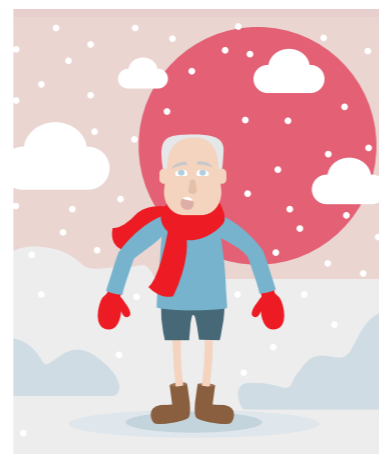
ТИПИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ: при заполнении бланков возможны случайные ошибки с последующими их исправлениями.

3 СЛОЖНОСТИ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ

Пожилые люди с когнитивными нарушениями часто испытывают трудности в повседневной жизни при выполнении привычных действий.

* Им непросто приготовить пищу, они могут посолить еду несколько раз или не добавить соль вообще, у них возможны затруднения при использовании стиральной машины или микроволновой печи. Таким пациентам бывает сложно застелить постель, убраться в доме, погладить белье, подобрать одежду по погоде и даже правильно ее надеть.

ТИПИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ: обычно затруднения в повседневной жизни отсутствуют.



6 СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ СОЦИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Пациенты с когнитивными нарушениями стараются реже выходить из дома, перестают посещать театры и выставки, уstraняются от общественной и социальной деятельности.

* Они уделяют гораздо меньше времени своим увлечениям, не очень интересуются делами семьи, все реже звонят по телефону друзьям и близким, а иногда и вовсе перестают отвечать на телефонные звонки.

ТИПИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ: временами у человека может возникнуть необходимость освободиться от повседневных обязанностей, работы, семейных проблем.

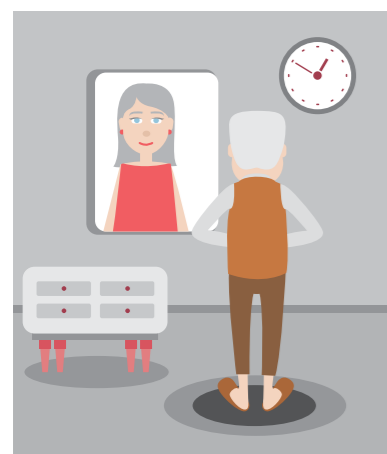


7 ПЕРЕПАДЫ НАСТРОЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ ЛИЧНОСТИ

Пациенты с сосудистыми и дегенеративными заболеваниями головного мозга часто бывают подвержены перепадам настроения, у них снижается психическая и физическая активность.

- * Пациенты отмечают, что у них снизился интерес к окружающему миру, они перестали получать позитивные эмоции от приятных событий, часто плачут, бывают расстроены, а негативные ситуации в семье могут довести их до слез. Возможны изменения личностных особенностей и характера в связи с возникновением повышенной раздражительности, возбудимости, вспыльчивости, нетерпимости к возражениям и обидчивости.
- * Они становятся придирчивыми, мелочными, ворчливыми и эгоистичными, могут проявлять равнодушие к близким людям и безразличие к своему внешнему виду, что не было им свойственно ранее.

ТИПИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ: человек адекватно реагирует в различных ситуациях, у него нормальный эмоциональный фон.



8 СЛОЖНОСТИ ВОСПРИЯТИЯ ПРЕДМЕТОВ И ОБРАЗОВ

У пациентов с сосудистыми и дегенеративными заболеваниями головного мозга часто возникают трудности в узнавании знакомых предметов, изображений, людей (особенно тех, кого давно не видели). При нарастании когнитивных расстройств они перестают понимать значение букв и цифр.

- * Пациенты, не узнавая своих детей, обращаются к ним как к своим родителям, называют их мамой или отцом.
- * При тяжелых стадиях заболевания могут не узнавать собственное изображение в зеркале и ругаться с ним, а иногда – разбить зеркало, чтобы выгнать постороннего, с точки зрения пациента, человека.

ТИПИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ: возможны сложности восприятия из-за проблем со зрением при наличии заболевания глаз (катаракта, глаукома и т.п.).

9 ПРОБЛЕМЫ С ОЩУЩЕНИЕМ ВРЕМЕНИ И МЕСТА

Пожилые люди начинают испытывать трудности на малознакомой территории, а при нарастании когнитивных расстройств могут растеряться и не сориентироваться даже в хорошо знакомом месте. Возможны затруднения с восприятием текущей даты, времени суток, путаница в последовательности тех или иных событий.

- * Собираясь куда-либо ехать, пациенты выходят из дома задолго до назначенного времени, стараются уточнить дорогу у прохожих, иногда просят родственников сопровождать их в поездках, опасаясь заблудиться. При нарастании когнитивных расстройств начинают путать понятия «верх-низ», «право-лево», даты и дни недели. Возникает неправильное ощущение времени: например, могут прийти к врачу раньше либо позже положенного срока, а иногда и в совершенно другой день.

ТИПИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ: человек может перепутать дни недели, неправильно назвать текущий день (обычно в пределах 1–2 дней), но быстро заметить свою ошибку.



10 НЕСПОСОБНОСТЬ ПРАВИЛЬНО РАССУЖДАТЬ И ПРИНИМАТЬ РЕШЕНИЯ

Люди преклонного возраста часто жалуются на замедленность мышления, им требуется больше времени и усилий для выполнения интеллектуальных задач.

- * Пациенты бывают импульсивными, у них отмечается случайность суждений, несоответствие ответов задаваемым вопросам, неточности в выполнении работы, они не могут самостоятельно выявить допущенные ошибки, снижаются критические способности.
- * Пожилые люди не могут принять правильное решение в различных жизненных ситуациях, бывают чересчур доверчивыми, чем нередко пользуются мошенники и аферисты, обманом забирая их деньги и ценные вещи (например, золотые украшения, ордена и медали).

ТИПИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ: человек редко принимает неверные решения, нет проблем с мыслительной деятельностью.



11 НАРУШЕНИЯ ПИСЬМА И РИСОВАНИЯ

У пожилых людей с когнитивными нарушениями нередко снижается грамотность, они часто допускают орфографические ошибки, изменяется почерк.

- * Пациенты начинают писать неровно, коряво и только печатными буквами, иногда меняют положение букв в словах, испытывают затруднения при рисовании и черчении, когда помогают внукам делать уроки. При нарастании когнитивных расстройств перестают писать совсем и при необходимости даже не могут поставить свою подпись.

ТИПИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ: человек правильно и грамотно пишет согласно своему интеллектуальному уровню, почерк не изменен.

АКТОВЕГИН®

энергия жизни

Антигипоксанта с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

Показания к применению

- Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)
- Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия
- Диабетическая полинейропатия
- Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)



Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депroteinизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, черепно-мозговая травма; только для таблеток: деменция). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. Только для раствора для инъекций и инфузий: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Только для таблеток: сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. Только для раствора для инъекций и для инфузий: гиперхолестеремия, гипернатриемия; дополнительно только для раствора для инфузий в р-ре декстрозы: сахарный диабет. **Способ применения и дозы. Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузий) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. Для инфузий и инъекций: скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь по 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие.** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: октябрь 2016.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru

www.takeda.com

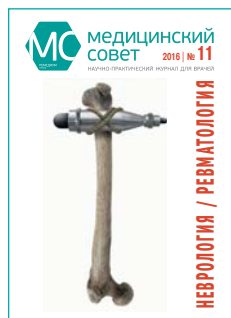
RU/AVG/0916/0038



Права на распространение на территории РФ принадлежат ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»
Художник: Елена Безрукова

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ





№11 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ **НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ** 4

■ **ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

В.А. ПАРФЕНОВ
Постинсультные двигательные нарушения 8

Д.А. НАПАЛКОВ, А.А. СОКОЛОВА, Е.А. СОН, С.Р. БЕЛОУСОВ, В.А. ОСАДЧАЯ, А.И. ЛАВРОВА, А.Ю. ЛЕНКОВСКАЯ, А.С. ШОЙХЕТ, И.Л. ЦАРЕВ
Криптогенный инсульт в терапевтической практике. . . 15

В.А. ПАРФЕНОВ, С.В. ВЕРБИЦКАЯ
Вторичная профилактика ишемического инсульта и когнитивных нарушений. 18

Г.Н. БЕЛЬСКАЯ, Н.В. ПИЗОВА, М.А. СОКОЛОВ, И.А. ИЗМАЙЛОВ
Влияние нейропротективной терапии на течение церебрального инсульта. 26

М.А. ДОМАШЕНКО, М.Ю. МАКСИМОВА
Эффективность мельдония при хронических формах нарушений мозгового кровообращения 32

■ **КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ**

М.В. НЕСТЕРОВА
Диагностика и терапия сосудистой и смешанной деменции. 37

■ **НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА**

Э.Я. ЯКУПОВ
Нарушения сна как междисциплинарная проблема 42

И.Н. АГАМАМЕДОВА, Т.Е. НИКИТИНА
Тофизопам: терапия тревоги у пациентов неврологического профиля. 48

■ **ПАРКИНСОНИЗМ**

А.А. ПИЛИПОВИЧ, В.Л. ГОЛУБЕВ
Амантадины: опыт применения при болезни Паркинсона 52

■ **ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Е.В. ПОПОВА, А.Н. БОЙКО, М.В. ДАВЫДОВСКАЯ, С.Н. ЗОЛОТОВА, Н.В. ХАЧАНОВА, С.Н. ШАРАНОВА
Терифлуномид – новый таблетированный препарат для лечения ремитирующего рассеянного склероза (обзор). 57

Е.В. ПОПОВА, С.Н. ШАРАНОВА, А.Н. БОЙКО
Проблемы тактики ведения пациенток с рассеянным склерозом фертильного возраста 62

■ **ТЕРАПИЯ БОЛИ**

Е.Г. ФИЛАТОВА
Алгоритмы выбора нестероидного противовоспалительного препарата при боли в нижней части спины. Разбор клинического случая. 68

В.В. ЦУРКО, Н.В. МАЛЫШЕВА, Л.С. КРАСНОВА, О.А. ШАВЛОВСКАЯ
Миофасциальная боль в практике интерниста: диагностика и локальная терапия 74

■ **ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НС**

А.С. ФОКИНА, И.А. СТРОКОВ, А.В. ЗИЛОВ
Актовегин® в лечении субклинической дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. 80

Н.Д. САМХАЕВА, О.Е. ЗИНОВЬЕВА, А.Ю. ЕМЕЛЬЯНОВА, Н.С. ЩЕГЛОВА, Д.О. КАЗАКОВ
Случай подострого развития нервно-мышечных нарушений у пациентки с хронической алкогольной интоксикацией 86

■ **СПАСТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА**

Е.В. КОСТЕНКО, Л.В. ПЕТРОВА
Комплексная реабилитация пациентов с постинсультной спастичностью нижней конечности. Эффективность применения ботулотоксина (онаботулотоксин А). 92

■ **РЕВМАТОЛОГИЯ**

Л.К. ПЕШЕХОНОВА, П.А. КРАСЮКОВ, Д.В. ПЕШЕХОНОВ
Оценка роли Алфлутопа в терапии остеоартроза: показания, клиническая эффективность, переносимость и влияние на качество жизни 100

Б.С. БЕЛОВ, М.С. НАУМЦЕВА, Г.М. ТАРАСОВА, Д.В. БУХАНОВА
Биологическая терапия и инфекции у больных ревматоидным артритом. Современные аспекты. . . 106

М.С. СВЕТЛОВА
Медленнодействующие антиартрозные препараты в лечении остеоартрита 118

■ **ПРАКТИКА**

И.Б. КУЦЕМЕЛОВ, В.Ф. КАСАТКИН, С.А. АСЕЕВ, Г.Г. ШЕПЕТЮК
Некоторые аспекты лечения боли в неврологической и хирургической практике. Применение нимесулида 124

■ **ДИССЕРТАНТ**

Н.М. САВУШКИНА, О.Н. ЕГОРОВА, С.И. ГЛУХОВА, Б.С. БЕЛОВ
Узловатая эритема как разновидность септального панникулита в ревматологической практике: оценка течения и исходов. 128



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:


Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового 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., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., член-корр. 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 Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового 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, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ
Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии
Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последилового образования
Шестакова М.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова
Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Людмила Головина
Редакционная коллегия: 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

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

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
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.
Номер подписан в печать 27 октября 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указываются 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 filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Глубокоуважаемые коллеги!

Лечение и профилактика цереброваскулярных заболеваний – актуальная проблема не только медицины, но и всего нашего общества, потому что инсульт представляет одну из наиболее частых причин смертности и инвалидности среди населения. Ведущее значение в профилактике ишемического инсульта имеют нелекарственные методы (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, рациональное питание, снижение избыточного веса, регулярная физическая активность) и снижение повышенного артериального давления. К сожалению, эти методы не получили должного развития в нашей стране, однако их применение способно привести к существенному снижению заболеваемости инсультом и смертности от него.

В данном выпуске мы постарались отразить современные тенденции в профилактике и терапии цереброваскулярных заболеваний, инсульта и когнитивных нарушений. Важно отметить, что профилактика инсульта и когнитивных нарушений имеет общие направления, что отражено в статьях, опубликованных в разделе «Цереброваскулярные заболевания» и «Когнитивные нарушения».

Заслуживает внимания статья ведущего специалиста по болезни Паркинсона в нашей стране профессора В.Л. Голубева в соавторстве с А.А. Пилипович. Современные методы лечения болезни Паркинсона позволяют существенно улучшить функциональное состояние пациентов, сохранить их трудоспособность на длительное время, повысить качество жизни пациентов. В статье представлены различные аспекты лечения, основное внимание уделено использованию амантадина на разных стадиях болезни Паркинсона, что имеет большое практическое значение.

Несомненный интерес у неврологов вызовет раздел «Демиелинизирующие заболевания», подготовленный ведущим специалистом по рассеянному склерозу в нашей стране профессором А.Н. Бойко в соавторстве с Е.Е. Поповой. Ведение пациентов с рассеянным склерозом в период беременности представляет весьма сложную проблему, использование современных стандартов лечения позволяет успешно решить ее во многих случаях.

Мы надеемся, что в публикациях этого номера неврологи, ревматологи, терапевты, врачи общей практики и других специальностей найдут много важной и полезной информации для практической деятельности.

**Владимир Анатольевич Парфенов,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии,
директор Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ЗАМЕДЛЯЕТ РАЗВИТИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Терапия экспериментальным препаратом показала обнадеживающие результаты в ходе клинического исследования I фазы, сообщает журнал Nature. Препарат под названием адуканумаб (разработка компании Biogen) представляет собой моноклональное антитело, избирательно взаимодействующее со скоплениями бета-амилоида в головном мозге, вызывая их разрушение иммунной системой. В исследовании, продолжавшемся более года, пациенты были разделены на несколько групп и получали либо ежемесячные инфузии экспериментального препарата в четырех различных дозировках, либо плацебо. Хотя основной целью исследования являлась оценка безопасности терапии, полученные данные указывают на потенциальную эффективность адуканумаба в лечении болезни Альцгеймера (БА). Так, у пациентов, получавших препарат, МРТ-сканирование выявило уменьшение отложений бета-амилоида в тканях головного мозга. Кроме того, по окончании исследования у них было отмечено замедление прогрессирования заболевания и снижения когнитивных функций по сравнению с группой плацебо. В ходе исследования регистрировались все побочные эффекты применения адуканумаба. Эта задача представляется чрезвычайно важной, т. к. предыдущие попытки применения экспериментальных препаратов неоднократно прекращались досрочно в связи с опасными для жизни побочными реакциями на терапию. У трети пациентов, получавших адуканумаб, были выявлены вазогенные отеки – они возникали у больных, получавших более высокие дозы препарата, а также у людей с генетической предрасположенностью к развитию БА. В течение 4–12 недель отеки исчезали, госпитализация пациентам не требовалась. Для подтверждения полученных результатов и оценки терапевтической эффективности препарата необходимо более масштабное исследование III фазы, которое завершится не ранее 2020 г.



СЕНИЛЬНАЯ ДЕМЕНЦИЯ: НОВЫЕ ДАННЫЕ О ФАКТОРАХ РИСКА

Проблема возрастной (сенильной) деменции становится все более актуальной, и, согласно экспертным оценкам, ее актуальность в будущем только возрастет, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Как показывают последние исследования, помимо установленных факторов риска деменции, таких как диабет, артериальная гипертензия, ожирение, курение, низкий уровень образования, экологические факторы также могут приводить к развитию заболевания. Ученые из Университета Эдинбурга представили первое полное систематическое исследование факторов окружающей среды, которые повышают риск деменции. Они изучили публикации в базах данных PubMed и Web of Science, в которых так или иначе рассматривалась связь между экологическими рисками и деменцией. Были отобраны 4 784 исследования и 60 статей, в которых содержались наиболее релевантные теме данные. Факторы риска разделили на шесть категорий: качество воздуха, токсичные тяжелые металлы, другие металлы, микроэлементы, профессиональные риски, смешанные факторы окружающей среды. Умеренные показатели риска выявлены для следующих факторов: загрязнение воздуха (высокое содержание в атмосфере оксида азота, угарного газа и табачного дыма), кремний, селен, пестициды, недостаток витамина D, воздействие электрических и магнитных полей. Свидетельства того, что тяжелые металлы и вообще любые металлы повышают риск деменции, оказались незначительными. Исключение составил алюминий, для которого показатели риска были выше. Наиболее серьезными факторами риска оказались дефицит витамина D и сильные электромагнитные поля, но, как отметили ученые, их влияние на организм требует более тщательного исследования.



ИЗОБРЕТЕНА УНИКАЛЬНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ СКАНИРОВАНИЯ КОСТЕЙ

Инновационный метод сканирования костей предложен учеными из Тринити-колледжа в Дублине (Trinity College Dublin). Он позволяет выявлять повреждения на микроуровне, не подвергая пациентов воздействию рентгеновского излучения. Описание технологии представлено в журнале Chem. В разработке метода принимали участие также специалисты из Королевского хирургического колледжа (Royal College of Surgeons). Суть метода заключается в том, что люминесцентные соединения наносятся на микрочастицы золота, образуя безопасные для организма наноагенты, которые притягиваются к тканям, богатым кальцием. Это позволяет создавать трехмерные изображения костей с очень высоким разрешением и выявлять характер и степень повреждения кости на самых ранних стадиях. Важным преимуществом неинвазивного люминесцентного сканирования является отсутствие использования рентгеновского излучения, что может быть связано с повышенным риском развития рака. Наноагенты на основе золота безопасны, причем для исследования требуется совсем небольшое количество частиц. «Микротравмы костей возникают каждый день, – комментирует профессор анатомии Клайв Ли (Clive Lee). – Когда они появляются быстрее, чем организм успевает их «ремонттировать», как, например, у спортсменов, кости подвергаются повышенному риску переломов. У пожилых людей количество трещин растет в связи с остеопорозом. Рентгеновские методы могут поведать о количественных характеристиках кости, но дают немного информации о качестве костной ткани. С помощью наноагентов для маркировки микротрещин и обнаружения их путем магнитно-резонансной томографии мы сможем больше узнать о состоянии костной системы, чтобы выявить пациентов с наиболее высоким риском переломов. Проведя раннюю диагностику и назначив соответствующее лечение, мы сможем уменьшить количество переломов, необходимость в оперативном вмешательстве и применении имплантатов». Новый метод позволит получить детальную информацию о состоянии костной ткани при любых травмах, особое значение он будет иметь в тех случаях, когда существует высокий риск дегенеративных заболеваний костей, таких как остеопороз, и для предотвращения летальных исходов и случаев инвалидности при переломах.



Осенний научный форум ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОНАУКИ К ПРАКТИКЕ



Научный центр неврологии (Москва) проводит второй осенний научный форум «От фундаментальной нейронауки к практике». Организаторами мероприятия выступают Федеральное агентство научных организаций, Научный центр неврологии, Открытый университет «Сколково» и Сколковский институт науки и технологии, НИИ нейронаук Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского.

Нейронауки – это то, что радикальным образом меняет нашу жизнь уже сейчас. Исследования в этой области направлены на понимание того, как работает человеческий мозг и призваны сделать эту работу ещё эффективнее, раскрыть механизмы развития заболеваний нервной системы и найти способы борьбы с ними.

Важным этапом достижения этих целей является поиск наиболее эффективных способов реализации научных идей. Любой учёный мечтает, чтобы его открытие стало доступно всему миру, а для этого он нуждается в помощи со стороны фондов и инвесторов, которые, в свою очередь, заинтересованы в поиске и продвижении новых разработок.

Проводимый на базе Научного центра неврологии Форум выступает в качестве площадки для эффективного трансфера медицинских технологий в области нейронаук, объединяет учёных и представителей бизнеса в сфере нейротехнологий, и в этом смысле является уникальным. В этом году основной темой встречи станут **источники финансирования для научных проектов различного уровня** – от идеи до инновационной компании.

Форум откроют лекции по направлениям, которые обладают наибольшим потенциалом с точки зрения науки и бизнеса. Лидеры в таких областях, как нейростимуляция, клеточные технологии, интерфейс «мозг-компьютер» и использование “big data”, расскажут о том, какие разработки актуальны на данный момент.

Основной теме форума – способам финансовой поддержки проектов и идей в области нейронаук – будет посвящена серия выступлений представителей научных фондов, бизнес-сообщества и институтов развития, специалистов по трансферу технологий. О своей работе расскажут учёные, успешно реализующие собственные проекты при содействии государства или частных инвесторов. Нейронауки привлекают специалистов самых разных областей, и поэтому на форуме будет интересно врачам и учёным из сферы наук о жизни, программистам и математикам, инженерам и физикам, предпринимателям и учащимся.

Форум завершится конкурсом идей молодых учёных в области нейронаук, проводимом при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере, в рамках программы «УМНИК». Проекты будут оцениваться жюри, в состав которого войдут эксперты-учёные, представители менеджмента фондов и успешных инновационных предприятий. Лучшие идеи получат финансирование на проведение исследования.

**Ждём вас на форуме
«От фундаментальной нейронауки к практике»!**

Время проведения:

16 ноября 2016 г. с 9.00 до 19.30.

Место проведения:

Москва, Волоколамское шоссе, 80,
Научный центр неврологии

Участие **бесплатное**, необходима регистрация на сайте мероприятия www.neuroidea.ru

Контактная информация:

эл. почта: info@neuroidea.ru, тел.: +7 (499) 740-80-79

Информация об участии в программе УМНИК – на сайте http://umnik.fasie.ru/neuro_ramni/

Приём заявок на участие в конкурсе – до 1 октября 2016 г.



VII Российская научно-практическая конференция
с международным участием

Инновационные технологии в области неврологии и смежных специальностей

2 ноября 2016

Москва, Новый Арбат 36

МЕДЗНАНИЯ+
+7(495) 699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru



ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ ПОВЫШАЮТ РИСК РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИИ

Исследование, опубликованное в JAMA Psychiatry, подтвердило связь между депрессией и приемом гормональных противозачаточных средств. Частота развития депрессии при использовании гормональных контрацептивов увеличивалась, причем наибольшему риску были подвержены подростки.

Хотя изменения настроения нередко становятся причиной отмены гормональных контрацептивов, до последнего времени влияние этих препаратов на риск развития депрессии количественно оценивалось лишь в нескольких исследованиях. Датские исследователи изучили сведения реестра более чем о миллионе женщин в возрасте от 15 до 34 лет, у которых в анамнезе отсутствовали сведения о диагностированной депрессии или другом психическом расстройстве. Наблюдения велись с 2000 по 2013 г., средний период наблюдения составлял 6,4 года.

В ходе наблюдения 55,5% участниц принимали гормональные контрацептивы. Среди них 133 178 женщинам были впервые назначены антидепрессанты, а у 23 077 была диагностирована депрессия. Женщинам, принимавшим гормональные противозачаточные средства, антидепрессанты назначались впервые чаще по сравнению с теми, кто не пользовался контрацептивами. Риск варьировал в зависимости от типа гормональной контрацепции. Относительный риск достигал максимума через 6 месяцев от начала приема гормональных контрацептивов. Риск назначения антидепрессантов, как правило, уменьшался с возрастом (самый высокий был среди подростков в возрасте 15–19 лет) и оказался выше при применении прогестиновых препаратов по сравнению с комбинированными оральными контрацептивами. При использовании подростками других средств гормональной контрацепции (неоральных) риск первого назначения антидепрессантов повышался в 3 раза по сравнению с участницами, не принимавшими указанные средства.



В МОСКВЕ БУДЕТ СОЗДАНА НЕОТЛОЖНАЯ ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ

В 2017 г. правительство Москвы планирует внедрить систему неотложной психиатрической помощи. Пилотный проект данной системы осуществляется сейчас в двух округах города, сообщил главный психиатр г. Москвы Георгий Костюк. По его словам, психиатрические бригады скорой помощи нужны, когда состояние пациента может повлечь опасность для него самого или окружающих. В настоящее время работают три бригады неотложной психиатрической помощи, и скоро появятся еще три – в Северном и Северо-Западном округах. Кроме того, на базе одной из поликлиник запущен еще один пилотный проект – психиатрический амбулаторный модуль для жителей района, который будет включать участковую службу и дневной стационар.

Как отметил Г. Костюк, статистика заболеваемости в Москве ничем не отличается от показателей в других регионах России и мировых столицах: шизофренией страдает 1% населения, а самыми распространенными заболеваниями традиционно являются тревожные и депрессивные расстройства.



СТЕНТ-РЕТРИВЕР УВЕЛИЧИВАЕТ ШАНСЫ НА ВЫЖИВАНИЕ ПРИ ИНСУЛЬТЕ

Результаты крупного метаанализа, проведенного международной исследовательской группой, показали, что использование стент-ретривера при ишемических инсультах обеспечивает дополнительное время для спасения больного. В исследовании приняли участие ученые из университетов и клиник США, Канады, Нидерландов, Австралии и Испании.

Согласно результатам метаанализа, включавшего данные пяти исследований (1 287 пациентов), в которых сравнивалась эффективность эндоваскулярной тромбэктомии в сочетании с медикаментозной терапией против только медикаментозной терапии, применение стент-ретривера увеличивает время для удаления тромба со стандартных 6 ч до 7,3 ч. При этом каждые лишние 6 минут увеличивают количество летальных исходов на один процент.

Стент-ретривер – это устройство, которое быстро удаляет тромб, ставший причиной инсульта, и восстанавливает кровоток. Стент-ретриверы рекомендованы для лечения ишемического инсульта Американской кардиологической ассоциацией (АНА) и Американской ассоциацией инсульта (АША).



ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ КАННАБИДИОЛА ПОДТВЕРДИЛ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

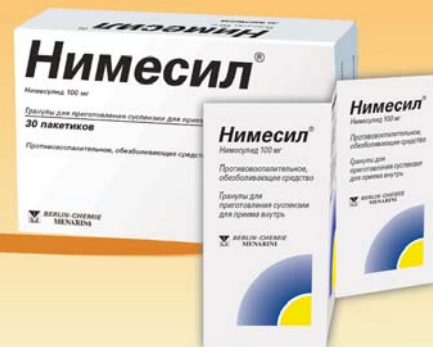
Препарат Эпидиолекс (Epidiolex) на основе очищенного каннабидиола в клинических исследованиях III фазы продемонстрировал безопасность и эффективность в терапии тяжелых форм эпилепсии, сообщает Reuters.

В исследованиях приняли участие 225 пациентов в возрасте 2–55 лет с диагностированным синдромом Леннокса – Гасто. Все пациенты не ответили на предыдущую терапию стандартными антиэпилептическими лекарствами. В зависимости от группы участники КИ получали Эпидиолекс (20 мг/кг/сут), Эпидиолекс (10 мг/кг/сут) или плацебо. Экспериментальная терапия сопровождалась стандартными противосудорожными ЛС. Результаты исследования показывают, что среднее снижение частоты приступов на фоне Эпидиолекса (20 мг/кг/сут) составило 42%, в то время как в группе плацебо – 17%. В группе пациентов, принимавших экспериментальное средство в дозировке 10 мг/кг/сут, частота приступов снизилась на 37%.

Действующим веществом экспериментального препарата является очищенный каннабидиол, при этом Эпидиолекс не содержит тетрагидроканнабинола – основного психоактивного компонента марихуаны. Разработчик препарата – компания GW Pharmaceuticals намерена подать в Администрацию по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) документы на регистрацию Эпидиолекса уже в первой половине 2017 г. В случае одобрения он станет первым в США рецептурным лекарством на основе каннабидиола.



нимесулид Нимесил®



- Гранулированная форма – более быстрый результат^{1*}
- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}
- Ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань^{4,5}
- Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁶

1. Alessandrini A, Ballarín E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther 1986; 118(3):177-82
 2. Rainsford K.D., Inflammofarmacology 14 (2006):120-137
 3. Bianchi M., Brogini 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. Castellaque J., Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385
 * 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. **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 (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, комплексированная 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 пакету (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная продолжительность курса лечения – 15 дней. Отпускается по рецепту.

Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нимесил® - P N011439/01 - 07.05.15
 ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
 Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; http://www.berlin-chemie.ru
 Информация для специалистов здравоохранения.
 Код: RU_NIM-4-2015, Одобрено 09.10.2015

ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Двигательные нарушения в виде центрального гемипареза представляют наиболее частую причину инвалидности пациентов, перенесших инсульт. Активизация пациента составляет основу ведения пациентов с постинсультным гемипарезом, лечебная гимнастика направлена на тренировку движений в паретичных конечностях и предотвращение контрактур. У пациентов, у которых высокий мышечный тонус (спастичность) ухудшает двигательные функции, могут быть эффективны пероральные антиспастические средства и(или) местное ведение препаратов ботулинического токсина. Представлены результаты недавно опубликованного исследования CARS, в котором у 208 пациентов (средний возраст 64 года) изучалась эффективность церебролизина (30 мл внутривенно в течение 21 дня) в сравнении с плацебо; показано достоверное улучшение восстановления функции паретичной руки у пациентов, получавших церебролизин, в сравнении с группой плацебо. Внедрение в клиническую практику современных методов лечения последствий инсульта позволяет улучшить восстановление и качество жизни больных.

Ключевые слова: постинсультные двигательные нарушения, спастичность, лечебная гимнастика, антиспастические средства, исследование CARS, церебролизин.

V.A. PARFENOV, MD, Prof., Sechenov Moscow State Medical University
POST-STROKE MOTOR DISTURBANCES

Motor disturbances demonstrating themselves as central hemiparesis is the most frequent reason of disability of patients who suffered a stroke. Activation of a patient makes the foundation of management of patients with post-stroke hemiparesis, the remedial gymnastics is aimed at training of movements in paretic extremities and prevention of contractions. In patients in whom high muscular tonus (spasticity) impairs motor functions, peroral anti-spastic drugs and (or) local injection of botulinic toxin can be effective. Results of the recently published study CARS are provided in which effectiveness of cerebrolisin (30 ml of intravenous injections for 21 day) was studied on 208 patients (mean age is 64 years) as compared to placebo; statistically significant improvement of the paretic hand function restoration was shown in patients who received cerebrolisin as compared to the placebo group. Implementation in the clinical practice of modern therapeutic methods of stroke consequences allows improving restoration and quality of life of patients.

Keywords: post-stroke motor disturbances, spasticity, remedial gymnastics, anti-spastic drugs, CARS study, cerebrolisin.

Инсульт – вторая-третья по частоте причина смертности среди населения и наиболее частая причина инвалидности в пожилом возрасте [1–4]. Инсульт резко ухудшает жизнь не только самого больного, но и его близких, поэтому многие люди считают развитие инсульта хуже смерти. Двигательные нарушения представляют наиболее частую причину инвалидности, они наблюдаются у большинства (80%) пациентов сразу после развития инсульта и представлены преимущественно в виде центрального гемипареза, вследствие которого походка становится асимметричной и замедляется скорость ходьбы [5].

ПОСТИНСУЛЬТНЫЙ ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ПАРЕЗ – НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ПРИЧИНА ИНВАЛИДНОСТИ

Вследствие перенесенного инсульта 15–30% больных имеют выраженную инвалидность, около 40% больных – умеренную инвалидность [3]. Инвалидность больных во многом определяется двигательными нарушениями. Если больные, перенесшие инсульт, имеют легкий или умеренный гемипарез, у них обычно наблюдается хорошее функциональное восстановление, в большинстве случаев они самостоятельно передвигаются и могут обходиться

без посторонней помощи. В случаях, когда сохраняется значительный гемипарез или гемипарез сочетается с умеренными чувствительными нарушениями, функциональное восстановление обычно удовлетворительное, многие больные самостоятельно передвигаются и лишь частично нуждаются в посторонней помощи. У больных с гемиплегией или значительным гемипарезом в сочетании с чувствительными нарушениями и выпадением половины зрения (гемианопсией), что часто возникает при тотальном инсульте в каротидной системе, функциональное восстановление обычно плохое, в большинстве случаев больные передвигаются лишь с посторонней помощью и часто требуют постоянной помощи. Функциональные возможности пациентов с центральным гемипарезом значительно ухудшаются при наличии сочетанных речевых нарушений, когнитивных расстройств и депрессии.

В России проживает более одного миллиона пациентов, перенесших инсульт; более чем у половины из них остаются двигательные нарушения, вследствие которых существенно снижается качество жизни и нередко развивается стойкая инвалидность, поэтому реабилитация больных, перенесших инсульт и имеющих двигательные нарушения, остается крайне актуальной медицинской и социальной проблемой в нашей стране [2, 4].

Двигательные нарушения после перенесенного инсульта чаще всего представлены центральным гемипарезом (реже парезом руки или ноги) с повышением мышечного тонуса по типу спастичности. У больных, перенесших инсульт, спастичность обычно нарастает в паретичных конечностях в течение нескольких недель и месяцев; сравнительно редко наблюдается спонтанное уменьшение спастичности, чаще всего при восстановлении двигательных функций. У многих пациентов с гемипарезом или монопарезом спастичность ухудшает двигательные функции, потому что повышение мышечного тонуса способно усилить мышечную слабость; спастичность способствует развитию контрактуры и деформации конечности, затрудняет уход за обездвиженным больным и иногда сопровождается болезненными мышечными спазмами [6, 7].

ОСНОВЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Реабилитация представляет комплекс мероприятий, направленных на восстановление нарушенных функций. Механизмы компенсации нарушенной функции (основаны на концепции нейрональной пластичности) – реорганизация поврежденного функционального центра, перестройка взаимоотношений между разными этапами одной системы, реорганизация структуры и функции других систем, включение резервных возможностей различных в функциональном отношении систем мозга [1, 8].

Реабилитационные программы строятся на основе индивидуализированного подхода с учетом функциональных расстройств, которые возникли после перенесенного инсульта. Реабилитация больного после перенесенного инсульта может проводиться как в специализированных центрах (стационарных или поликлинических), на дому или в домах-интернатах для одиноких людей, при этом в случае участия в реабилитации необходимой команды результаты примерно одинаковые, не доказано преимущество какого-либо места проведения реабилитации [3]. Выбор конкретного места реабилитации определяется как имеющимися для этого возможностями, так и желаниями пациента и его семьи.

У больных, перенесших инсульт, имеющих легкий или умеренный гемипарез, обычно наблюдается хорошее функциональное восстановление, в большинстве случаев они самостоятельно передвигаются и могут обходиться без посторонней помощи

В поздний восстановительный период (от 6 мес. до 2 лет) инсульта важна адаптация к профессиональной (если больной продолжает работу), социальной и бытовой деятельности, она занимает длительный период, при этом большое значение имеет поддержка со стороны членов семьи, знакомых, коллег по работе, соседей и(-или) социальных работников. В качестве реабилитации должны использоваться лечебная гимнастика, ежедневные про-

гулки (если они возможны), при необходимости - вспомогательные средства (палочка, ходунки, инвалидная коляска и др.). Если больной способен продолжать профессиональную деятельность, большое значение отводится рациональной организации работы.

Реабилитация больных инсультом направлена на предупреждение возможных осложнений, уменьшение имеющихся нарушений и максимально возможное улучшение функциональных возможностей [3]. Реабилитация проводится поэтапно, начиная с первых суток с момента инсульта, она непрерывно продолжается в больнице и при показаниях в специализированных реабилитационных центрах. В реабилитации больного инсультом должны участвовать врачи, средний медицинский персонал, специалисты по лечебной гимнастике, логопеды и психологи. Ранняя мобилизация больного снижает риск развития тромбоза вен нижних конечностей, образования пролежней, аспирации и пневмонии, формирования контрактур и оказывает положительное психологическое влияние. Постоянная двигательная активность остается ведущим направлением поддержания хорошего функционального состояния двигательных функций. Регулярные ходьба и физические нагрузки позволяют стойко закрепить положительные результаты, полученные при реабилитации пациента в раннем постинсультном периоде.

ЛЕЧЕБНАЯ ГИМНАСТИКА – ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Постоянная двигательная активность – ведущее направление поддержания хорошего функционального состояния двигательных функций, включая ходьбу, и напротив: низкая двигательная активность представляет одну из ведущих причин ухудшения ходьбы [3]. При показаниях использование ортопедических устройств (ортезов) на область голеностопного сустава увеличивает скорость ходьбы, длину шага и улучшает походку [9]. Регулярные ходьба и физические нагрузки, ориентированные на поддержание практически важных функций, позволяют стойко закрепить положительные результаты, полученные при реабилитации пациента в раннем постинсультном периоде.

Пациент с гемипарезом для тренировки двигательных функций должен начать ходить, пользуясь ходунками, тростью с четырьмя точками опоры или обычной тростью, а затем при улучшении двигательных функций может отказаться от пользования этими устройствами. При улучшении ходьбы пациенту полезно передвигаться в людных местах, подниматься и спускаться по лестнице, пользоваться при необходимости общественным транспортом, что позволяет достигнуть максимальной независимости. В настоящее время существуют различные приспособления, которые помогают пациенту, перенесшему инсульт, самостоятельно питаться, одеваться, пользоваться предметами личной гигиены. Некоторым пациентам, имеющим парез ноги, помогают ортопедические аппараты для голеностопного сустава, позволяющие улучшить биомеханику голеностопного сустава [9].

Восстановление утраченных двигательных функций максимально в течение двух-трех месяцев с момента инсульта, в дальнейшем темпы восстановления снижаются значительно. Через год с момента инсульта редко наблюдается уменьшение степени пареза, однако возможно улучшение двигательных функций и уменьшение инвалидности путем тренировки равновесия и ходьбы, использования специальных приспособлений для передвижения и средств, приводящих к снижению повышенного мышечного тонуса (спастичности) в паретичных конечностях.

Регулярные физические нагрузки, ходьба, лечебная гимнастика – наиболее эффективное направление ведения пациентов с постинсультным гемипарезом, они направлены на тренировку движений в паретичных конечностях и предотвращение контрактур [10]. Регулярная физическая активность у пациентов, перенесших инсульт, имеет большое значение и для первичной и вторичной профилактики сочетанных заболеваний и состояний, таких как другие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, избыточный вес, артериальная гипертензия, онкологические заболевания легких и кишечника, остеопороз, тревожные и депрессивные состояния [11]. Показано, что значительная физическая нагрузка в среднем снижает риск развития ишемического инсульта на 21% и геморрагического инсульта на 34% [12].

Реабилитация больных инсультом направлена на предупреждение возможных осложнений, уменьшение имеющихся нарушений и максимальное повышение функциональной активности

В качестве методов физиотерапии используется лечение положением, обучение пациентов стоянию, сидению, ходьбе (с помощью дополнительных средств и самостоятельно), бинтование конечности, ортопедические устройства, электрическая стимуляция определенных мышечных групп, например разгибателей пальцев кисти или передней большеберцовой мышцы [3]. Электрическая стимуляция паретичных мышц приводит в отдельных случаях к увеличению мышечной силы, но она не доказана как средство улучшения функциональной активности конечности, сложных двигательных актов, например ходьбы [1, 3]. Имеются данные, что использование во время лечебной гимнастики, тренировок паретичных конечностей метода биологически обратной связи способно улучшить процесс восстановления, при этом во многом положительный эффект связан с повышением мотивации пациента к выполнению тех или иных упражнений [13].

В целом лечебная гимнастика, включающая упражнения на свежем воздухе (аэробные тренировки, пешие прогулки), ходьбу, упражнения на тренировку различных групп мышц, способна улучшить как функциональные возможности паретичных конечностей, походку, так и сон,

эмоциональное состояние, снизить риск развития и прогрессирования когнитивных нарушений, тревожности и депрессии [14].

ЛЕЧЕНИЕ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ

Лечение постинсультной спастичности приводит к улучшению функциональных возможностей паретичных конечностей у отдельных пациентов [6, 7, 15]. К сожалению, в значительной части случаев возможности лечения спастичности ограничиваются только уменьшением боли и дискомфорта, связанного с высоким мышечным тонусом, облегчением ухода за парализованным пациентом или устранением имеющегося косметического дефекта, вызванного спастичностью.

Один из наиболее важных вопросов, который приходится решать при ведении пациента с постинсультной спастичностью, сводится к следующему: ухудшает или нет высокий мышечный тонус функциональные возможности пациента? В целом функциональные возможности конечности у пациентов с постинсультным парезом конечности хуже при наличии выраженной спастичности, чем при ее легкой степени. Вместе с тем у части пациентов при выраженной степени пареза спастичность в мышцах ноги может облегчать стояние и ходьбу, а ее снижение приведет к ухудшению двигательной функции и даже падениям.

Перед тем как начать лечить постинсультную спастичность, необходимо определить возможности лечения в данном конкретном случае (улучшение двигательных функций, уменьшение болезненных спазмов, облегчение ухода за пациентом и др.) и обсудить их с пациентом и (или) его родственниками. Возможности лечения во многом определяются сроками с момента заболевания и степенью пареза, наличием когнитивных расстройств [6, 7, 15]. Чем меньше сроки с момента инсульта, вызвавшего спастический парез, тем более вероятно улучшение от лечения спастичности, потому что оно может привести к существенному улучшению двигательных функций, предотвратив формирование контрактур и повысив эффективность реабилитации в период максимальной пластичности центральной нервной системы. При длительном сроке заболевания менее вероятно существенное улучшение двигательных функций, однако можно значительно облегчить уход за больным и снять дискомфорт, вызванный спастичностью. Чем меньше степень пареза в конечности, тем более вероятно, что лечение спастичности улучшит двигательные функции.

Пациентам, имеющим выраженную спастичность в сгибателях верхних конечностей, не следует выполнять интенсивные упражнения, которые могут значительно усилить мышечный тонус: сжатие резинового кольца или мяча, использование экспандера для развития сгибательных движений в локтевом суставе. Массаж мышц паретичных конечностей, имеющих высокий мышечный тонус, возможен только в виде легкого поглаживания, напротив, в мышцах-антагонистах, можно использовать растирание и неглубокое разминание в более быстром темпе.

В качестве лекарственных средств, принимаемых внутрь, для лечения спастичности различного генеза в различных странах рекомендуются тизанидин, баклофен, дантролен и бензодиазепины (преимущественно диазепам). Антиспастические средства (миорелаксанты), уменьшая мышечный тонус, могут улучшить двигательные функции, облегчить уход за обездвиженным пациентом, снять болезненные мышечные спазмы, усилить действие лечебной физкультуры и вследствие этого предупредить развитие контрактур. При легкой степени спастичности применение миорелаксантов может привести к значительному положительному эффекту, однако при выраженной спастичности могут потребоваться большие дозы миорелаксантов, использование которых часто вызывает нежелательные побочные эффекты. Лечение миорелаксантами начинают с минимальной дозы, затем ее медленно повышают для достижения эффекта; миорелаксанты обычно не комбинируют. В отдельных случаях может быть эффективно интратекальное введение баклофена [15].

У пациентов, перенесших инсульт и имеющих локальную спастичность в паретичных мышцах, можно использовать ботулинический токсин типа А или ботулотоксин (ботокс, диспорт, ксеомин) [6, 7, 16]. Действие ботулинического токсина при внутримышечном введении вызвано блокированием нервно-мышечной передачи, обусловленным подавлением высвобождения нейромедиатора ацетилхолина в синаптическую щель. Применение ботулинического токсина показано, если у пациента, перенесшего инсульт, имеется мышца с повышенным тонусом без контрактуры, а также отмечаются боль, мышечные спазмы, снижение объема движений и нарушение двигательной функции, связанные со спастичностью этой мышцы [6, 7].

Клинический эффект после инъекции ботулинического токсина отмечается спустя несколько дней и сохраняется в течение 2–6 мес., после чего может потребоваться повторная инъекция. Лучшие результаты отмечаются при использовании ботулинического токсина в ранние сроки (до года) с момента заболевания и легкой степени пареза конечности. Применение ботулинического токсина может быть особенно эффективно в тех случаях, когда имеется эквино-варусная деформация стопы, вызванная спастичностью задней группы мышц голени, или высокий тонус мышц сгибателей запястья и пальцев, ухудшающий двигательную функцию паретичной руки.

В одном из больших мультицентровых рандомизированных исследований эффективность ботулинического токсина изучалась у 333 пациентов, перенесших инсульт и имеющих спастичность паретичной руки [16]. Результаты исследования не показали достоверного улучшения функциональных возможностей паретичной руки после введения ботулинического токсина. Однако при использовании ботулинического токсина достоверно через 1 мес. снижался мышечный тонус, через 3 мес. увеличивалась сила паретичной руки, через 1, 3 и 12 мес. улучшались некоторые функциональные возможности (гигиенические процедуры, одевание) и через 12 мес. снижалась боль в паретичной руке. Вероятно, применение ботулини-

ческого токсина не способно у большинства больных, перенесших инсульт, существенно улучшить функциональные возможности паретичной руки, но оно облегчает гигиенические процедуры, одевание и уменьшает болевые ощущения.

При использовании ботулинического токсина достоверно через 1 мес. снижался мышечный тонус, через 3 мес. увеличивалась сила паретичной руки, через 1, 3 и 12 мес. улучшались некоторые функциональные возможности (гигиенические процедуры, одевание) и через 12 мес. снижалась боль в паретичной руке

Иглорефлексотерапия относительно часто используется в нашей стране в комплексной терапии пациентов, имеющих постинсультный спастический гемипарез, однако контролируемые исследования, проведенные за рубежом, не показывают существенной эффективности этого метода лечения [1, 3]. Тем не менее один из последних метаанализов, выполненный корейскими исследователями, показывает, что иглорефлексотерапия способна уменьшить спастичность и поэтому имеет основание для применения в комплексной терапии пациентов [17].

В последние годы отмечена эффективность транскраниальной магнитной стимуляции (в комбинации с физиотерапией) у больных, перенесших инсульт и имеющих спастический парез руки [18, 19]. Необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности транскраниальной магнитной стимуляции при лечении спастичности.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ, ИССЛЕДОВАНИЕ CARS

К сожалению, в настоящее время практически ни одно лекарственное средство не доказано как очень эффективное [уровень доказательства эффективности IA] в отношении восстановления утраченных двигательных функций после инсульта в монотерапии [1, 3, 4]. На сегодняшний день только прогрессирующее увеличение физических нагрузок составляет основу активизации и должно учитывать имеющиеся противопоказания к быстрой активизации; более интенсивные физические нагрузки могут несколько улучшить процесс восстановления двигательных функций.

В этом году опубликованы результаты проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования CARS (Cerebrolysin and Recovery After Stroke, «Церебролизин и восстановление после инсульта»), в котором изучалась эффективность и безопасность церебролизина в остром периоде инсульта совместно со стандартной реабилитационной программой, включающей активные и пассивные движения верхними и нижними конечностями, а также массаж [20]. В исследование включали пациентов в возрасте 18–80 лет с ишемическим инсультом, локали-

зованным в большом полушарии головного мозга и имеющим объем более 4 см³ по данным рентгеновской компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. Кроме того, в исследование включали пациентов, которые до инсульта не имели значимых нарушений активности (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина), в течение предыдущих 3 мес. не переносили инсульта, имели парез руки (менее 50 баллов по тесту ARAT, позволяющему оценить функциональную активность руки) без выраженных речевых нарушений (более 2 баллов по шкале Гудгласса и Каплана). Из исследования исключались пациенты, которые имели прогрессирующее или нестабильное течение инсульта, сочетанное выраженное неврологическое или психическое заболевание, существенную алкогольную или наркотическую зависимость в течение предыдущих 3 лет, сочетанное выраженное заболевание печени, почек, сердца или легких, значительное снижение сознания на момент рандомизации, наличие противопоказаний для лечения церебролизином.

Исследование CARS продемонстрировало безопасность применения Церебролизина у больных ишемическим инсультом

В исследовании CARS пациенты в период от 24 до 72 ч с момента развития инсульта получали церебролизин по 30 мл/сут или плацебо внутривенно в течение 21 дня. Все пациенты получали стандартизованную программу реабилитации длительностью в 21 день (5 дней в неделю по 2 ч/сут), включающую массаж, пассивные и активные движения в верхних и нижних конечностях. После выписки пациенты продолжали занятия 2 раза по 15 мин 3 дня в неделю. Длительность исследования составляла 90 дней.

В качестве основного критерия эффективности использовалась функциональная активность паретичной руки, оцениваемая по шкале ARAT исходно и через 90 дней. Вторичные критерии эффективности: скорость ходьбы (тест на скорость ходьбы), функция тонкой моторики руки (тест с девятью отверстиями и стержнями), неврологические нарушения по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), функциональная активность по индексу Бартел и модифицированной шкале Рэнкина, выраженность речевых нарушений (шкала Гудгласса и Каплана), степень игнорирования (тест вычеркивания линий, тест на выявление пропусков), качество жизни по опроснику SF-36, сводный балл физического и психического компонентов, выраженность депрессии (Герiatricкая шкала депрессии).

С апреля 2008 г. по сентябрь 2010 г. в исследование было включено 208 пациентов (средний возраст 64 года, 63,9% мужчин, исходный средний балл по шкале NIHSS – 9,2), которые получили минимум 1 дозу исследуемого препарата или плацебо. Пациенты в группе церебролизина (104 пациента) и в группе плацебо (104 пациента) не отличались по основным клиническим характеристикам.

Анализ результатов исследования показал достоверное улучшение восстановления функции паретичной руки у пациентов, получавших церебролизин, в сравнении с группой плацебо (основной критерий эффективности). По шкале ARAT функция руки улучшилась в группе церебролизина с $10,1 \pm 15,9$ до $40,7 \pm 20,2$ балла (медиана 51 балл) на 90-й день, в группе плацебо – с $10,7 \pm 16,5$ только до $26,5 \pm 21,0$ балла (медиана 27 баллов). Среднее увеличение баллов по шкале ARAT в группе церебролизина на 90-й день после инсульта (по сравнению с исходным) составило $30,7 \pm 19,9$, в группе плацебо – только $15,9 \pm 16,8$ балла. Улучшение функциональной руки по шкале ARAT наблюдалось у 96 (92,3%) пациентов в группе церебролизина и у 85 (84,2%) пациентов в группе плацебо.

Преимущество применения церебролизина над плацебо показано и по вторичным критериям эффективности, использованным в исследовании CARS. Хорошее функциональное состояние на 90-й день с момента инсульта (0 или 1 балл по модифицированной шкале Рэнкина) наблюдалось у 42,3% пациентов в группе церебролизина и только у 14,9% пациентов в группе плацебо. Умеренное превосходство церебролизина над плацебо отмечено по шкале тяжести инсульта (NIHSS), индексу инвалидности Бартел, качеству жизни (общий физический компонент шкалы SF-36), Герiatricкой шкале депрессии. Незначительное превосходство церебролизина над плацебо установлено по скорости ходьбы, тонкой моторике руки (тест с девятью отверстиями и стержнями), речевой функции (шкалы Гудгласса и Каплана) и общему психическому компоненту шкалы качества жизни SF-36.

Исследование CARS продемонстрировало безопасность применения церебролизина у больных ишемическим инсультом. Нежелательные явления зарегистрированы у 69,2% пациентов в группе церебролизина и у 71,2% пациентов в группе плацебо. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 3 (2,9%) пациентов в группе церебролизина и у 7 (6,7%) пациентов в группе плацебо, однако ни одно из них не расценено как связанное с приемом церебролизина или плацебо. В группе плацебо умерли 4 (3,8%) пациента вследствие сепсиса с острой почечной недостаточностью и комой, сепсиса с полиорганной недостаточностью, субдуральной и внутримозговой гематомы. В группе церебролизина не было ни одного летального исхода.

Авторы исследования CARS на основании полученных результатов делают заключение о том, что применение Церебролизина улучшает функциональное состояние паретичной руки у пациентов, перенесших инсульт, и не вызывает побочных эффектов (безопасность церебролизина сравнима с плацебо)

Следует отметить, что тенденция к улучшению неврологических функций при назначении церебролизина пациентам с инсультом отмечена и в ранее проведенном исследовании [21]. В этом исследовании пациенты с ише-

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
ДЕМЕНЦИЯ

ОДНО МГНОВЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

В прошлом месяце Павел страдал от прогрессирования когнитивных и двигательных нарушений

Сегодня он принимает новые важные решения

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и ЧМТ¹⁻⁵
- Улучшает когнитивные функции при ДЭП/ХИМ, деменции и БА^{6,7}
- Предотвращает развитие когнитивных нарушений после инсульта и ЧМТ^{2,3}

«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com



Церебролизин® (Cerebrolysin®) Регистрационный номер: П N013827/01 Раствор для инъекций. **Состав:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215.2 мг концентрата церебролизина (комплекса 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:** острая почечная недостаточность; эпилептический статус; повышенная чувствительность к препарату. **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.; в единичных случаях - реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся головной болью. Весь перечень побочных действий указан в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью следует применять Церебролизин® в I триместре беременности и в период лактации. **Производитель:** EVER Neuro Pharma GmbH, A-4866 Унтерах, Австрия, Европа

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению

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

мическим инсультом, которые лечились внутривенным тромболизом, получали церебролизин или плацебо в течение 10 дней после системного тромболиза. Через 30 дней (месяц) с момента инсульта установлено достоверное преимущество церебролизина над плацебо по уменьшению степени неврологического дефицита. Однако через 90 дней эти различия стали уже недостоверными.

Анализ результатов исследования показал достоверное улучшение восстановления функции паретичной руки у пациентов, получавших Церебролизин, в сравнении с группой плацебо (основной критерий эффективности)

Авторы исследования CARS на основании полученных результатов делают заключение о том, что применение церебролизина улучшает функциональное состояние паретичной руки у пациентов, перенесших инсульт, и не вызывает побочных эффектов (безопасность церебролизина сравнима с плацебо). Учитывая относительно небольшой объем исследования, авторы указывают на целесообразность более крупного исследования по оценке эффективности церебролизина в остром периоде инсульта.

Таким образом, двигательные нарушения в виде центрального гемипареза представляют наиболее частую причину инвалидности пациентов, перенесших инсульт. Лечебная гимнастика – наиболее эффективное направление ведения пациентов с постинсультным гемипарезом, она направлена на тренировку движений в паретичных конечностях и предотвращение контрактур. Использование пероральных антиспастических средств и(или) местное введение препаратов ботулинического токсина может вследствие снижения мышечного тонуса улучшить функциональное состояние паретичных конечностей у отдельных больных. Результаты недавно опубликованного исследования CARS показали, что применение церебролизина способно улучшить функциональное состояние паретичной руки. В настоящее время реабилитация больных с постинсультными двигательными нарушениями расценивается как актуальная проблема всего современного общества, что требует объединения различных медицинских, общественных и государственных организаций для ее решения. Внедрение в клиническую практику современных методов лечения последствий инсульта позволит улучшить восстановление и качество жизни у больных, перенесших инсульт.



ЛИТЕРАТУРА

1. Фейгин В., Виберс Д., Браун Р. Инсульт: Клиническое руководство. М.: Бином; СПб.: Диалект, 2005./Feigin V., Vibers D., Brown R. Stroke: Clinical guidance. M.: Binom; SPb: Dialect, 2005.
2. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008./ Stroke: diagnosis, therapy and prevention. Ed. by Z.A. Suslina, M.A. Piradova. M.: MEDPress-inform, 2008.
3. European Stroke Organisation Executive C, Committee ESOW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.*, 2008, 25: 457-507.
4. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М., МИА, 2012. 288 с./Parfenov V.A., Khasanova D.R. Ischemic stroke. M., MIA, 2012, 288 p./Parfenov V.A., Khasanova D.R. Ischemic stroke. M, MIA, 2012, 288 p.
5. Meijer R, Plotnik M, Zwaafink EG et al. Markedly impaired bilateral coordination of gait in post-stroke patients: Is this deficit distinct from asymmetry? A cohort study. *J Neuroeng Rehabil*, 2011, 8: 23. doi: 10.1186/1743-0003-8-23.
6. Ward AB, Wissel J, Borg J et al. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: the BOTOX® Economic Spasticity Trial (BEST). *J Rehabil Med*, 2014, 46: 504-513.
7. Santamato A. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA as a potential treatment for post-stroke spasticity. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2016, 12: 251-263.
8. Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R. What Is the Evidence for Physical Therapy Poststroke? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 2014, 9: e87987.
9. Kim JH, Sim WS, Won BH. Effectiveness of elastic band-type ankle-foot orthoses on postural control in poststroke elderly patients as determined using combined measurement of the stability index and body weight-bearing ratio. *Clinical Interventions in Aging*, 2015, 10: 1839-1847.
10. Francisco GE, McGuire JR. Poststroke Spasticity Management. *Stroke*, 2012, 43: 3132-3136.
11. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR et al; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43: 1334-1359.
12. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*, 2003, 34: 2475-2481.
13. Popovi MD, Kosti MD, Rodi SZ, Konstantinovi LM. Feedback-Mediated Upper Extremities Exercise: Increasing Patient Motivation in Poststroke Rehabilitation. *BioMed Research International*, 2014. ID 520374.
14. Tiozzo E, Youbi M, Dave K et al. Aerobic, Resistance, and Cognitive Exercise Training Poststroke. *Stroke*, 2015, 46: 2012-2016.
15. Francisco GE, Boake C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003, 84: 1194-1199.
16. Shaw LC, Price CIM, van Wijck FMJ et al. Botulinum Toxin for the Upper Limb After Stroke (BoTULS) Trial: Effect on Impairment, Activity Limitation, and Pain. *Stroke*, 2011, 42: 1371-1379.
17. Lim SM, Yoo J, Lee E et al. Acupuncture for Spasticity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015. ID 870398.
18. Galvaõ SCB, dos Santos RBC, dos Santos PB et al. Efficacy of Coupling Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Therapy to Reduce Upper-Limb Spasticity in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2014, 95: 222-229.
19. Kim DH, Shin JC, Jung S et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity after stroke. *NeuroReport*, 2015, 26: 561-566.
20. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*, 2016, 47: 3. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012181.
21. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D. Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke*, 2013, 8(2): 95-104.

КРИПТОГЕННЫЙ ИНСУЛЬТ

В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье приводится клиническое наблюдение молодой пациентки (37 лет), перенесшей ишемический инсульт неясной этиологии. Обследование в неврологическом стационаре и поиск сердечно-сосудистых факторов риска не выявили потенциальной причины инсульта. Генетическое обследование на мутации, сопровождающиеся риском повышенного тромбообразования, выявило несколько генетических дефектов, обусловивших развитие инсульта на фоне имеющейся сосудистой аномалии – дисплазии одной из мозговых артерий. Авторы предлагают алгоритм обследования молодых пациентов (моложе 50 лет) при неизвестной природе инсульта.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, этиология, клинический случай, тромбофилия.

D.A. NAPALKOV, MD, Prof., A.A. SOKOLOVA, E.A. Son, PhD in Medicine, S.R. BELOUSOV, PhD in Medicine, V.A. OSADCHAYA, A.I. LAVROVA, A.Y. LENKOVSKAYA, A.S. SHOIKHET, I.L. TSAREV

First Moscow State University named after I.M. Sechenov, MoH RF

CRYPTOGENIC STROKE IN GENERAL PRACTICE

This article is a clinical case description of a young female (37 yrs) with ischemic stroke of unknown origin. Neurologic and cardiovascular investigations failed to find out any potential reason for stroke in this case. Genetic test on prothrombotic mutations helped to identify several genetic abnormalities associated with high thrombotic risk that could lead this patient to ischemic event on the background of dysplasia of one of the brain arteries. The authors suggest an algorithmic approach to diagnose young patients (< 50 yrs) with stroke of unknown origin.

Keywords: cryptogenic stroke, etiology, clinical case, thrombophilia.

Криптогенным инсультом в настоящее время принято называть инфаркт мозга, причина которого остается неясной после проведения тщательного обследования пациента. По данным ряда авторов, на долю криптогенных инсультов приходится около 30–40% всех ишемических инсультов [1–2]. Было также показано, что большинство из этих событий не связаны с тромбозом крупной мозговой артерии [3]. Латентно протекающая фибрилляция предсердий (ФП) в 2,5 раза повышает риск ишемического инсульта или системной эмболии, и считается, что именно данный вид аритмии ответственен за подавляющее число случаев развития так называемого «криптогенного» инсульта [4].

В то же время ФП становится маловероятной причиной криптогенного инсульта у молодых пациентов как в силу своей редкой встречаемости данного вида аритмии у лиц в возрасте менее 45 лет, так и вследствие более сбалансированного коагуляционного каскада из-за меньшего числа сопутствующих заболеваний. Другими словами, ФП у молодого здорового человека крайне редко может привести к эмболическому инсульту.

Примечателен полученными данными Афинский регистр инсультов (Athens Stroke Registry) за 1992–2011 гг., в который было включено почти 3 000 пациентов [5]. Из этого числа у 273 пациентов был диагностирован криптогенный инсульт, т.е. инсульт без стенозирующего процесса более чем на 50% в экстра- и интракраниальных артериях мозга при отсутствии потенциальных причин эмболии и других специфических причин инсульта. 64% пациентов с криптогенным инсультом оказались мужчинами. Наиболее часто встречающимися ассоциированными факторами

риска была артериальная гипертензия (64,7%) и дислипидемия (50,9%). Наиболее частой причиной криптогенного инсульта оказалась ранее не выявленная ФП (в 43,2% случаев); намного реже в качестве источника эмболий можно было назвать проблемы с левым желудочком (локальная или глобальная дисфункция левого желудочка, некомпактный миокард, эндомиокардиальный фиброз) – 20,2% случаев, а также бляшки в коронарных и церебральных артериях – 13,9%, другие наджелудочковые аритмии – 5,9%, стеноз и кальцинирование аортального клапана – 5,5%, парадоксальные эмболии (открытое овальное окно и дефект межпредсердной перегородки) – 5,1%, патология митрального клапана (миксоматозная вальвулопатия с пролапсом и кальцинирование клапана) – 4,7%.

Однако существуют и иные причины криптогенного инсульта, для чего мы и приводим данное клиническое наблюдение.

Пациентка К., 37 лет, находилась на стационарном лечении в клинике нервных болезней, а затем – в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. За 2 недели до госпитализации внезапно почувствовала интенсивную головную боль и боль в области шеи, преимущественно справа, тошноту, после чего впервые в жизни был зафиксирован эпизод потери сознания с последующим коротким периодом судорожной активности (со слов окружающих). Этому эпизоду предшествовало курение марихуаны и употребление алкоголя, возможно, каких-то психостимуляторов (однако пациентка отказалась обсуждать данный вопрос подробнее). Находилась без сознания до приезда бригады Скорой медицинской помощи. Придя в себя, от

госпитализации отказалась. В течение последующих 2 дней состояние пациентки оставалось удовлетворительным, не требовало изменения привычного ритма жизни, неврологической симптоматики не отмечалось, за исключением сохранения общей слабости и чувства тревоги. В связи с сохранением симптомов родственники настояли на плановом обращении к терапевту в поликлинику по месту жительства, при этом сопровождающие засвидетельствовали, что пациентка была заторможена, раздражительна, путалась в квартире, долго не могла выйти из лифта, при этом сама пациентка не замечала никаких изменений в своем поведении. Время, проведенное в поликлинике, помнит только небольшими отрывками. Через 1 день после этого у пациентки возникли слуховые галлюцинации, которые сохранялись еще 2 суток. Тогда же пациентку беспокоили необычные для нее сенсорные ощущения в левой половине лица. Критика к своему состоянию сохранялась. За все это время температура тела колебалась от 36,6 до 37,4 °С. Еще через 5 дней пациентка обратилась к неврологу, было рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы и электроэнцефалографии (ЭЭГ). На ЭЭГ на фоне диффузных изменений выявлялся грубый очаг патологической активности в правом полушарии с признаками повышенной возбудимости нейронов при гипервентиляции, при этом эпилептиформной активности не выявлено. На МРТ мозга справа в теменно-затылочной области определялась зона гиперинтенсивного МР-сигнала во всех режимах – МР-картина ишемического инсульта в подострой стадии. В клинике нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, куда пациентка была госпитализирована, диагноз был подтвержден, состояние стабилизировалось, однако причину перенесенного инсульта найти не удалось (ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий – без патологии; на электрокардиограмме (ЭКГ) – синусовый ритм). В связи с этим пациентка была переведена в Факультетскую терапевтическую клинику им. В.Н. Виноградова для продолжения поиска причин перенесенного инсульта.

В Факультетской терапевтической клинике был проведен диагностический поиск для установления возможной причины ишемического инсульта пациентки.

Как отмечалось выше, наиболее частой причиной является латентно протекающая ФП, которая была исключена. Продолжительность холтеровского мониторинга ЭКГ у данной пациентки составила в общей сложности 43 ч (почти 2 суток), за это время на фоне синусового ритма была зафиксирована 1 наджелудочковая и 2 желудочковые экстрасистолы.

По данным выполненной эхокардиографии (ЭхоКГ): левый желудочек (ЛЖ) не увеличен, конечный диастолический размер – 4,3 см, межпредсердная перегородка – 1,0 см, задняя стенка ЛЖ – 0,8 см; систолическая функция ЛЖ по Симпсону: КДО – 54 мл, фракция выброса – 60%, ВПГ – 20,8 см; зон асинергии нет. Левое предсердие: конечный систолический размер – 3,4 см, 40 мл (в норме). Правое предсердие: объем – 30 мл (в норме). Правый желудочек: 2,8 см (в норме). Диастолическая функция ЛЖ: не нарушена. $E = 88$ см/с, $A = 70$ см/с, $E/A < 1,97$. Аортальный клапан: расхождение

створок не снижено, умеренный кальциноз, $V_{max} = 110$ см/с, градиент макс. – 9. Митральный клапан: подвижность створок неограниченна, кальциноза нет. Трикуспидальный клапан: кальциноза нет. Клапан легочной артерии: скорость кровотока – 88 см/с. Легочной гипертензии нет. Давление в легочной артерии 22 мм рт.ст. Нижняя полая вена не расширена, спадается на вдохе более чем на 50%. Сепарация листов перикарда нормальная, выпот в пределах нормы.

Таким образом, патологических изменений выявлено не было, за исключением небольшого уплотнения стенок аорты, не соответствующее возрасту. На основании данного этапа обследования говорить о сердце и крупных магистральных сосудах как потенциальном источнике образования тромба не представлялось возможным.

Системные заболевания, включая антифосфолипидный синдром, были исключены по отсутствию каких-либо общих симптомов, воспалительных изменений в анализах крови, а также проведенному спектру исследования на маркеры аутоиммунных заболеваний: антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт в норме, антинуклеарные антитела не обнаружены.

При повторном расспросе оказалось, что пациентка накануне в ночном клубе курила марихуану. Как выяснилось, подобные эпизоды случаются с некоторой периодичностью на протяжении нескольких лет. Пациентка также является курильщицей на протяжении последних лет, однако количество выкуриваемых сигарет в день разнится. Кроме того, на представленных заключениях по МРТ головного мозга была выявлена гипоплазия правой позвоночной артерии (с той самой стороны, где выявлялась блокированная артерия при поступлении в клинику нервных болезней), чему вначале не уделили должного внимания. Оказалось, что у матери пациентки также в свое время случайно была выявлена гипоплазия позвоночной артерии, а также аномалия Киммерле, однако никаких неврологических симптомов у нее по настоящее время не отмечается.

Рабочей гипотезой стала идея о том, что на фоне имеющейся аномалии сосудов и курения произошла критическая ишемия за счет гипоплазированной артерии. В одном из недавно опубликованных исследований Jaffe A. et al. [6] изучалась взаимосвязь между курением и криптогенным инсультом у молодых пациентов. 155 пациентов в возрасте 18–54 лет (66,4% из них – мужчины). При сравнении с контрольной группой того же возраста из аналогичной географической зоны выяснилось, что в группе, перенесших криптогенный инсульт, было достоверно больше курящих (42,6% vs 23,9% в контрольной группе). Кроме того, курение повышало риск выявления нестенозирующих бляшек в сонных артериях в 6 (!) раз и образования нестенозирующих тромбов той же локализации в 14 (!) раз.

Однако никогда не стоит забывать, что патология системы крови, ведущая к гиперкоагуляции, также может быть причиной криптогенного инсульта у молодых. Кровь пациентки была отправлена на генетическое тестирование предрасположенности к нарушениям свертывающей системы крови. В результате был выявлен высокий риск тромбофилических состояний, обусловленный дефектом гена V фактора свертывания крови, а также незначитель-

ная склонность к снижению фибринолитической активности крови, обусловленная генотипом PAI-1 5G/4G, и гиперагрегация тромбоцитов, связанная с дефектом тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2).

Выявленные дефекты позволили гематологам поставить диагноз тромбофилии с полигенными дефектами. Поскольку пациентка обсуждала вопрос о планировании беременности, ей было рекомендовано проведение агрегатограммы для определения эффективности антиагрегантной терапии и в случае планирования беременности консультация с гематологами на предмет назначения терапии антикоагулянтами.

Поставленный нами диагноз вполне вписывается в результат исследования взаимосвязи между генетическими мутациями и ранними инсультами у лиц моложе 50 лет Araji A. et al. [7]. В исследование было включено 35 пациентов с исключенными причинами инсульта, такими как эритремия, заболевания соединительной ткани, онкология, антифосфолипидный синдром, клапанные поражения сердца, ФП и стенозирующий атеросклероз сонных артерий. Всем пациентам была выполнена чреспищеводная ЭхоКГ и исключено наличие открытого овального окна. Также было проведено развернутое общее, биохимическое, иммунологическое и генетическое исследование крови.

У 49% пациентов с криптогенным инсультом была выявлена мутация MTHFR-гена: у 47% из них – A1298C мутация, у 53% – C677T мутация и только у 9% – одновременно обе мутации данного гена. Также у 49% пациентов с инсультом была выявлена мутация фактора V (как и в нашем случае): у 63% из них – лейденская мутация

G1691A и у 37% – мутация H2199R. У 23% пациентов была мутация ACE, у 34% – мутация PAI-1 (как и в нашем клиническом наблюдении), у 17% – мутация альфа-фибриногена, у 8,6% – мутация протромбина G20210A и у 7,5% – мутация бета-фибриногена.

Таким образом, в данном исследовании у всех пациентов с криптогенным инсультом, за исключением одного, была выявлена либо мутация MTHFR, либо фактора V.

Суммируя имеющиеся на данный момент подходы к поиску причин инсульта у молодых пациентов (до 50 лет), нам представляются важными и необходимыми следующие этапы диагностики (*рис.*).



ЛИТЕРАТУРА

1. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and longterm survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*, 2001, 32(12): 2735-2740.
2. Lee BI, Nam HS, Heo JH et al. Yonsei Stroke Team. Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 12(3): 145-151.
3. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS stroke data bank. *Ann Neurol*, 1989, 25(4): 382-90.
4. King A. Atrial fibrillation: could subclinical AF be a missing link in the etiology of cryptogenic stroke? *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9(3): 126.
5. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Marakitsis K, Vemmos A, Koroboki E, Manios E, Spengos K, Michel P, Vemmos K. Embolic strokes of undetermined source in the Athens Stroke Registry: An Outcome analysis. *Stroke*, 2015, 46(8): 2087-2093.
6. Jaffre A, Ruidavets JB, Nasr N, Guidolin B, Ferrieres J, Larrue V. Tobacco Use and Cryptogenic Stroke in Young Adults. *Jour Stroke and Cer Dis*, 2015, 24(12): 2694-2700.
7. Aradji AA, Sawaya HR, Sawaya RA. Gene mutations and stroke in the young adult. *Jour Stroke Cer Dis*, 2014, 23 (10): 2554-2558.

Рисунок. Диагностический алгоритм поиска причин криптогенного инсульта у молодых пациентов (до 50 лет), не имеющих стенозирующих процессов в экстра- и интракраниальных сосудах головы

КРИПТОГЕННЫЙ ИНСУЛЬТ (первоначальное заключение):

на ЭКГ – синусовый ритм; при УЗИ сонных артерий – стенозирующего процесса нет

1-й этап – исключение сердечно-сосудистых причин инсульта:

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (2–3 дня) – исключить фибрилляцию предсердий
ЭхоКГ – исключить клапанные поражения сердца, открытое овальное окно и пр.

2-й этап – общий и иммунологический анализ крови:

Уровень гемоглобина и число эритроцитов – исключить полицитемию
Показатели неспецифического воспаления, антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, антинуклеарный фактор, ANCA – исключить диффузные заболевания соединительной ткани, антифосфолипидный синдром, онкологические заболевания

3-й этап – генетическое тестирование:

мутации MTHFR (A1298C и C677t), фактор V (G1691A – лейденская и H2199R), PAI-1 (4G/5G), альфа-фибриногена, ACE (I/D), фактор II (G20210A), бета-фибриноген, фактор XIII

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Обсуждаются вопросы профилактики ишемического инсульта (ИИ) и когнитивных расстройств (КР) у больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку. Отмечается эффективность в профилактике ИИ и КР нелекарственных методов (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, рациональное питание, снижение избыточного веса, регулярная физическая активность), приема лекарственных средств (анти тромботические препараты, антигипертензивные средства, статины). Представлены результаты наблюдения в течение 5,5 лет 350 больных, перенесших инсульт, согласно которым применение нелекарственных методов и регулярная лекарственная терапия снижают риск повторного инсульта, но не позволяют остановить нарастание КР. Отмечается широкое использование в нашей стране препарата Диваза у больных с цереброваскулярным заболеванием, приводятся результаты многоцентрового исследования, анонсируется планируемое плацебо-контролируемое исследование Дивазы по вторичной профилактике ИИ и КР.

Ключевые слова: вторичная профилактика ишемического инсульта, нелекарственные средства профилактики инсульта, анти тромботические средства, антигипертензивные средства, постинсультные когнитивные нарушения, Диваза.

V.A. PARFYONOV, MD, Prof., S.V. VERBITSKAYA

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE AND COGNITIVE IMPAIRMENT

Prevention of ischemic stroke (IS) and cognitive impairment (CI) in patients after IS or transient ischemic attack is discussed. The efficacy of non-pharmacological methods for the prevention of IS and CI (cessation of smoking and alcohol abuse, balanced diet, losing excess weight, regular physical activity) along with administration of medicines (antithrombotic agents, antihypertensives, statins) is highlighted. The results of a 5.5-year follow-up of 350 patients after stroke are described which demonstrate that non-pharmacological methods and regular drug therapy reduce the risk of recurrent stroke, though they are not effective in preventing the growing CI. The article tells about the widespread use of Divaza in this country in patients with cerebrovascular disease and the results of a multicenter study are demonstrated; a placebo-controlled Divaza study for secondary prevention of IS and CD is planned.

Keywords: secondary prevention of ischemic stroke, non-pharmacological methods for stroke prevention, antithrombotic agents, antihypertensives, post stroke cognitive impairment, Divaza.

ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ

Одна из актуальных проблем современной неврологии – профилактика повторного ишемического инсульта (ИИ) и когнитивных расстройств (КР) у больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Риск инсульта увеличивается почти в десять раз у лиц, перенесших ИИ и ТИА, при этом он максимален в ранние сроки с момента заболевания, поэтому профилактика должна начинаться как можно раньше после развития ИИ или ТИА и в большинстве случаев проводиться в течение всей оставшейся жизни [1–3].

Перенесенный инсульт представляет основной фактор риска развития КР, которые выявляются более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, и у 6–32% пациентов достигают степени деменции [4, 5]. КР представляют одну из частых причин инвалидности у пациентов, перенесших ИИ или ТИА, особенно у пожилых пациентов, у которых имеется высокий риск сочетанной болезни Альцгеймера [4, 5].

Профилактика повторного инсульта и КР включают общие направления терапии, потому что прогрессирование КР во многом вызвано развитием повторного инсульта, при этом ведущее направление в профилактике КР

отводится достижению и сохранению нормального артериального давления (АД) [6].

НЕЛЕКАРСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет сопровождается постепенным существенным снижением риска развития ИИ. Это одно из наиболее эффективных направлений вторичной профилактики: для предупреждения одного повторного ИИ достаточно, чтобы 4 пациента, перенесших ИИ или ТИА, отказались от дальнейшего курения [1]. Вероятно, что отказ от курения снижает прогрессирование КР, связанного с развитием повторного ИИ.

Прекращение злоупотребления алкоголем уменьшает риск развития повторного ИИ у бывших алкоголиков. Всем пациентам, перенесшим ИИ или ТИА, рекомендуется отказаться от злоупотребления алкоголем.

Умеренное периодическое употребление алкоголя (не более бутылки пива, 200–250 мл вина или 90 мл крепкого алкоголя в сутки) несколько снижает риск развития первого ИИ. Умеренное употребление вина также сочетается с уменьшением риска развития деменции в сравнении с более значительным употреблением алко-

ля или отказом от него [7]. Однако у больных, перенесших ИИ или ТИА, употребление даже умеренных доз алкоголя не доказано как средство снижения риска развития повторного ИИ и прогрессирования КР.

Регулярная физическая активность рекомендуется пациентам, перенесшим ИИ или ТИА. Целесообразно достижение физической активности, которая была до инсульта, и ее постепенное увеличение, если она была низкой. Положительный эффект от регулярных физических нагрузок может быть вызван снижением веса и АД, повышением толерантности к глюкозе, снижением содержания холестерина в сыворотке крови. Регулярные физические упражнения, направленные на тренировку сердечно-сосудистой системы и(или) силу мышц, не связаны с риском осложнений и улучшают показатели функциональных способностей больного.

Регулярные физические нагрузки в настоящее время рассматриваются и как возможное направление профилактики КР у пациентов, перенесших ИИ или ТИА [5]. В нескольких исследованиях было обнаружено, что у людей, имеющих нормальные когнитивные функции или КР, регулярная физическая активность сочетается с замедлением прогрессирования КР, снижением частоты развития деменции [8].

Рациональное питание рекомендуется пациенту, перенесшему ИИ или ТИА; целесообразно использование в достаточном количестве фруктов и овощей, растительного масла и ограничение потребления продуктов, богатых холестерином. Средиземноморская диета, включающая использование в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей), полиненасыщенных жирных кислот (рыба и другие морепродукты) ассоциируется со снижением прогрессирования КР [9].

Снижение избыточного веса показано пациентам, перенесшим ИИ или ТИА, путем снижения калорийности питания и увеличения физической активности. Однако нет ни одного большого исследования, в котором было показано, что у больных, перенесших ИИ или ТИА, снижение избыточного веса уменьшает риск развития повторного инсульта и прогрессирования КР.

Регулярные умственные нагрузки, когнитивный тренинг рекомендуются пациентам, перенесшим ИИ или ТИА, особенно при наличии КР [4, 5]. Когнитивный тренинг, проведенный подготовленными специалистами, обычно хорошо воспринимается пациентом и может сопровождаться существенным улучшением показателей когнитивных функций, оказывает благоприятное психологическое действие и не имеет нежелательных последствий. Когнитивное стимулирование должно быть направлено на различные когнитивные функции, что более эффективно, чем тренировка одной из функций, например памяти [10].

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

При некардиоэмболическом инсульте или ТИА (атеротромботическом, лакунарном и инсульте с неясной причиной) в качестве антитромботической терапии рекомендуются антитромботические средства, при кардиоэмболическом – антикоагулянты [1–3].

Антитромботические средства (преимущественно аспирин) назначают уже в первый день ИИ или сразу после развития ТИА. Вопрос о сроках назначения антикоагулянтов не изучен в достаточной степени. Целесообразно их назначать сразу после ТИА и в первые 14 дней с момента ИИ, однако в случае неконтролируемой артериальной гипертензии или больших размеров инфаркта (с вероятной его геморрагической трансформацией) назначение может быть более поздним.

Среди антитромботических средств наиболее часто используется ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин агренокс (комбинация ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола).

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) – наиболее известное и широко применяемое антитромботическое средство. Регулярный прием аспирина снижает риск развития нефатального инсульта на 28% и фатального инсульта на 16%, риск возникновения различных сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, сосудистая смерть) в среднем на 13% [11]. Для предупреждения повторного ИИ аспирин рекомендуется в дозе от 75 до 325 мг/сут, прием более высоких доз не усиливает профилактическое действие, но повышает риск желудочно-кишечных расстройств и кровотечений [11].

Тиклопидин (тиклид), производное тиенопиридина, рекомендуется по 250 мг 2 раза. При его приеме примерно у 2% пациентов возникает нейтропения, поэтому требуется регулярный контроль общего анализа крови (каждые 2 нед. в течение первых 3 мес. лечения) и отмена препарата при развитии нейтропии.

Клопидогрел (плавикс), производное тиенопиридина, химически сходно с тиклопидином, но имеет меньше побочных эффектов, поэтому в настоящее время только клопидогрел из тиенопиридинов рекомендуется для предупреждения повторного ИИ европейскими экспертами [2]. Клопидогрел применяется в дозе 75 мг 1 р/сут, он несколько значительнее снижает риск развития повторного инсульта, чем аспирин, особенно у пациентов с мультифокальными проявлениями атеросклероза (поражение периферических артерий нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца).

Комбинация клопидогрела (75 мг/сут) и аспирина (50–100 мг/сут), широко применяемая в кардиологии, например после коронарного стентирования, в последние годы рассматривается как возможное эффективное средство предупреждения повторного ИИ у пациентов, перенесших ИИ с хорошим восстановлением или ТИА [12]. При этом длительность лечения составляет до 12 мес. с последующим переходом на терапию одним антитромботическим средством, например аспирином [12].

Агренокс (дипиридамола замедленного высвобождения по 200 мг в комбинации с 25 мг ацетилсалициловой кислоты) используется для вторичной профилактики ишемического инсульта по два раза в сутки. Эта комбинация имеет небольшое преимущество над приемом одной ацетилсалициловой кислоты в отношении снижения риска развития повторного ИИ.

Среди антикоагулянтов наиболее часто применяется варфарин, который рекомендуется для вторичной профилактики ИИ пациентам с фибрилляцией предсердий, внутрижелудочковым тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, опасной повторением кардиоэмболического ИИ [1–3]. В этой группе пациентов варфарин более значительно, чем аспирин, снижает риск развития повторного инсульта и системной эмболии.

Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг/сут) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение (МНО), которое поддерживают на уровне 2–3. У пациентов, перенесших ТИА или ИИ на фоне фибрилляции предсердий, при приеме варфарина и поддержании МНО на уровне 2,0–3,5 ишемические события ежегодно развиваются только в 8% случаев при относительно низкой частоте (до 3% в год) больших кровотечений [1].

В течение последних 10 лет у пациентов с фибрилляцией предсердий изучалась в сравнении с варфарином эффективность новых пероральных антикоагулянтов – дабигатрана [13], апиксабана [14] и ривароксабана [15]. Результаты этих исследований показали, что новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторного ИИ и других артериальных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска кровотечений, особенно внутричерепных [13–15]. На основании результатов этих исследований для профилактики повторного ИИ при неклапанной фибрилляции предсердий были рекомендованы к применению дабигатран (прадакса) по 150 мг 2 р/сут или 110 мг 2 р/сут, ривароксабан (ксарелто) по 20 мг/сут и апиксабан (эликвис) по 5 мг 2 р/сут [12]. Несомненное достоинство новых пероральных антикоагулянтов заключается в том, что при их использовании нет необходимости в регулярном лабораторном контроле, как при использовании варфарина (регулярный контроль МНО).

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Большинству пациентов, перенесших ИИ или ТИА, требуется антигипертензивная терапия для снижения АД; примерно одну треть повторных инсультов можно предупредить путем постепенного снижения АД [1–3].

У пациентов, перенесших ИИ или ТИА, лечение антигипертензивными средствами приводит к достоверному снижению повторного инсульта (на 24%), инфаркта миокарда (на 21%) и тенденции к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Нормализация АД на основе антигипертензивной терапии представляет одно из возможных направлений предупреждения деменции и прогрессирования КР у пациентов, перенесших ИИ или ТИА [4, 5]. Особое значение в этом аспекте имеет антигипертензивная терапия у пожилых пациентов, имеющих высокий риск развития деменции в ближайшие годы. Канадской медицинской ассоциацией людям старше 60 лет рекомендуется постепенное снижение систолического АД до 140 мм рт. ст. для минимизации риска деменции, что расценивается как

высокий (I) уровень доказательности рекомендации для населения [17]. Наличие КР у пациентов, перенесших ИИ или ТИА, указывает на необходимость нормализации АД, хотя при этом необходимо избегать быстрого и значительного снижения АД, которое может привести к снижению мозгового кровотока и ухудшению когнитивных функций.

Целевой уровень АД, которого следует добиться в результате антигипертензивной терапии, индивидуален, в среднем целесообразно снижение на 10/5 мм рт. ст., при этом не рекомендуется снижение АД ниже 120/80 мм рт. ст. [1–3, 12]. Необходимо отметить, что у пациентов, перенесших ИИ или ТИА, риск развития повторного инсульта повышается при снижении систолического АД ниже 130 мм рт. ст. в случае одностороннего стеноза сонной артерии более 70% диаметра и при снижении систолического АД ниже 150 мм рт. ст. в случае двустороннего стеноза сонной артерии более 70% диаметра [18]. Примерно у 20% больных, перенесших ИИ или ТИА, имеется существенный стеноз (сужение более 70% диаметра) или окклюзия сонных артерий, наличие которых делает опасным значительное снижение АД при антигипертензивной терапии. В этих случаях целесообразно хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование), после этого рекомендуется нормализация АД на фоне антигипертензивной терапии. Если хирургического лечения не проводится, то в этой группе пациентов систолическое АД должно быть не ниже 130 мм рт. ст. при одностороннем существенном стенозе сонной артерии и не ниже 150 мм рт. ст. при двустороннем существенном стенозе сонной артерии, чтобы не допустить уменьшение мозгового кровотока при снижении АД [18].

Выбор конкретного антигипертензивного средства во многом определяется сочетанными заболеваниями (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др.) при этом часто требуется комбинация нескольких антигипертензивных средств [12].

СТАТИНЫ

В настоящее время пациентам, перенесшим атеротромботический или лакунарный ИИ либо ТИА, рекомендуется прием статинов [1–2, 12]. Назначение статинов в случае ИИ, вызванного кардиальной эмболией или неясными причинами, показано в случае сочетанной ишемической болезни сердца, сахарного диабета, высокого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови. Аторвастатин используется по 20–80 мг/сут, симвастатин – по 20–40 мг/сут, розувастатин – по 10–40 мг/сут, чтобы достичь существенного снижения холестерина ЛПНП до 2,5 ммоль/л и ниже. Ведущее значение в предупреждении повторного ИИ имеет снижение уровня холестерина ЛПНП.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Каротидная эндартерэктомия рекомендуется при выраженном стенозе (сужении 70–99% диаметра) внутренней сонной артерии (ВСА) на стороне заинтересован-

ного полушария в ранние сроки (лучше в первые 2 недели), но не позднее 6 месяцев с момента ИИ или ТИА [12]. Каротидная эндартерэктомия может быть использована и при умеренной степени (сужении 50–69% диаметра) стеноза ВСА в случае дополнительных факторов риска инсульта (например, мужской пол) и отсутствия выраженных сочетанных заболеваний. Каротидную эндартерэктомию должны проводить опытные хирурги, у которых периоперативная заболеваемость и смертность не превышают 6%.

Эффективность каротидной эндартерэктомии зависит от срока выполнения операции [18]. Она максимально эффективна в ранние сроки (в первый месяц с момента ИИ или ТИА). При увеличении срока с момента ИИ или ТИА эффективность каротидной эндартерэктомии резко снижается.

Каротидное стентирование не имеет преимуществ над каротидной эндартерэктомией и рекомендуется лишь в особых случаях: 1) расположение стеноза ВСА в месте, которое плохо доступно для проведения каротидной эндартерэктомии; 2) наличие сочетанных заболеваний, при которых высок риск осложнений при проведении каротидной эндартерэктомии; 3) радиационный стеноз ВСА; 4) рестеноз ВСА после каротидной эндартерэктомии; 5) расслоение ВСА; 6) фибромаскулярная гиперплазия; 7) артериит Такаясу [1–3, 12].

Эффективность вторичной профилактики ИИ значительно возрастает, когда используются все возможные средства. Комбинация нескольких средств вторичной профилактики ИИ позволяет существенно снизить риск развития повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

В период с 2005 по 2011 г. в отделении восстановительного лечения при поликлинике №151 Москвы наблюдались 350 пациентов (49% мужчин, средний возраст 60 лет, и 51% женщин, средний возраст 64 года), перенесших инсульт в срок от 3 месяцев и более [19]. Все пациенты, включенные в группу диспансерного наблюдения, были обследованы на наличие КР, их степень и влияние на функциональное состояние.

При первом обследовании только у 59 (17%) больных не выявлено КР, у 218 (62%) больных установлены умеренные КР (УКР), у 38 (11%) больных – деменция легкой степени выраженности, у 35 (10%) больных – деменция умеренной степени выраженности. В качестве ведущих факторов развития КР установлены увеличение возраста, наличие повторных инсультов, артериальной гипертензии и сахарного диабета. Проведение повторных регулярных (один раз в 6–12 мес.) кратких нейропсихологических обследований позволило выявить прогрессирование КР у значительной части пациентов. Информация пациентам о факторах риска повторного инсульта позволила более чем у трети пациентов добиться изменения образа жизни (отказ от злоупотребления алкоголем и курения, увеличе-

ние физической активности, диета), при этом в этой группе отмечена низкая частота повторных сосудистых событий.

За период в среднем пятилетнего наблюдения умер 61 из 350 больных, поэтому смертность составила 17,4%, ежегодная смертность – 5,5%. Наиболее частой причиной смерти были повторный инсульт (обширный полушарный инфаркт или инфаркт в стволе головного мозга либо кровоизлияние с отеком головного мозга и его дислокацией), инфаркт миокарда или острая сердечно-сосудистая недостаточность. Большинство (281) больных проводили эффективную профилактику повторного инсульта. И только небольшая часть (45 из 326) больных отказывались от регулярного приема лекарственных средств даже при наличии рекомендаций со стороны врачей. Смерть от инсульта, инфаркта или острая сосудистая смерть развилась у 15 (5%) из 281 больного, которые принимали регулярное лечение, и у 21 (47%) из 45 больных, которые постоянно не принимали ни антигипертензивные препараты, ни антитромбоцитарные средства после перенесенного ИИ. От регулярного приема лекарственных средств достоверно чаще отказывались мужчины (11%, женщины – 4%), курильщики (14%, некурильщики – 1%), злоупотребляющие алкоголем пациенты (15%). В группе больных, перенесших ИИ и регулярно принимающих лечение, значительно реже, чем у пациентов с отказом от регулярного лечения, возникали повторный инсульт (3 и 16% соответственно), инфаркт миокарда (1 и 7%), смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (1 и 13,8%).

В группе больных, перенесших инсульт, в течение 5 лет отмечено постепенное ухудшение когнитивных функций, увеличение число пациентов с выраженными КР, достигающими степени деменции (исходно – 20,5%, через год – 24,2%, через 3 года – 29,5%, через 5 лет – 34,5%). Снижение когнитивных функций было наиболее значительно у больных, перенесших повторный инсульт, но оно отмечалось и у больных без повторного инсульта.

Как видно из представленных в *таблице 1* данных, за пять с половиной лет у 275 больных, оставшихся в живых

Таблица 1. Показатели когнитивных функций и другие клинические характеристики 275 больных, перенесших инсульт, исходно и через 5,5 лет наблюдения (M ± σ)

Когнитивные функции и другие клинические характеристики (в баллах)	Исходно	Через 5,5 лет
Краткая шкала оценки психического статуса	25,025 ± 5,72	23,25 ± 3,42*
Шкала деменции Маттиса	15,0 ± 2,9	13,89 ± 2,7*
Шкала общего клинического впечатления о деменции	3,19 ± 1,47	4,59 ± 2,07*
Тест рисования часов	8,72 ± 1,31	6,72 ± 1,83*
Проба Шульце (секунды)	125 ± 0,53	133 ± 0,67*
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2
Инвалидность по шкале Бартел	78,5 ± 1,5	85,3 ± 1,7*

*p ≤ 0,05

и прошедших повторные нейропсихологические обследования, установлено ухудшение когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), краткой шкале клинической оценки деменции, шкале деменции Матисса, тесту рисования часов и пробе Шульте. Отмечено нарастание инвалидности по шкале Бартел. Сравнительный анализ выраженности КР по КШОПС показал, что через пять лет после перенесенного инсульта выраженность КР увеличилась в среднем на 2 балла.

За 5,5 лет увеличилась доля пациентов с деменцией с 24,8 до 34,5% (табл. 2). У всех 32 пациентов, которые исходно не имели КР, через пять лет установлено ухудшение когнитивных функций. Из них у 19 пациентов диагностированы УКР и у 13 пациентов – деменция легкой степени. Из группы пациентов с УКР у 14 отмечалось нарастание КР: у 8 пациентов до деменции легкой степени и у 6 пациентов до деменции умеренной степени. У 1 пациента с исходной деменцией легкой степени усиление КР привело к деменции умеренной степени.

Результаты проведенного исследования показывают необходимость еще более эффективного лечения пациентов, перенесших ИИ, потому что у значительной части повторяются сосудистые события. Прогрессирование КР возникает даже у тех больных, которые не переносили повторных сосудистых событий, что отмечается и другими авторами [20, 21] и может быть связано как с «немыми» повторными инсультами, так и с развитием и прогрессированием дегенеративного поражения головного мозга.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Если у больного, перенесшего инсульт, выявляются выраженные КР (деменции), могут быть использованы противодементные средства – ингибиторы ацетилхолинэстеразы, уменьшающие холинергический дефицит, и/или блокатор глутаматных рецепторов акатинол мемантина [4, 5]. Лечение ацетилхолинэргическими 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, которая составляет для донепизила 5–10 мг/сут в один или два приема,

Таблица 2. Наличие и степень когнитивных нарушений у 275 больных, перенесших инсульт в течение 5,5 лет наблюдения

Наличие и степень когнитивных нарушений	Исходно (%)	Через 5,5 лет (%)
Отсутствие когнитивных нарушений	32 (11,6%)	0 (0%)
Легкие (недементные) когнитивные нарушения	175 (63,6%)	180 (65,5%)
Деменция легкой степени	37 (13,5%)	57 (20,7%)
Деменция умеренной степени	31 (11,3%)	38 (13,8%)

для галантамина 16–24 мг/сут в один (для лекарственной формы с медленным высвобождением) или два приема (для обычной лекарственной формы). Мемантин в течение первой недели назначается в дозе 5 мг, на второй неделе по 10 мг, на третьей неделе по 15 мг и, начиная с четвертой недели, по 20 мг однократно в утреннее время.

Причиной КР у больного, перенесшего инсульт, часто служат выраженные депрессивные расстройства, поэтому при их выявлении рекомендуется психотерапия и назначение антидепрессантов, которые способны не только улучшить эмоциональное состояние больного, но и его когнитивные функции, общее функциональное состояние [6]. Лечение показано как в тех случаях, когда эмоциональные нарушения имеют психогенный генез, так и в случаях их развития вследствие сосудистого поражения головного мозга. При депрессии у пациентов следует избегать препаратов с холинолитическими свойствами, например трициклических антидепрессантов, использовать антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [4].

В нашей стране у больных, перенесших ИИ, используется большое количество нейропротективных лекарственных средств, но ни одно из них не доказано как средство профилактики ИИ и достоверного улучшения когнитивных функций, при этом только незначительная часть из них изучена в плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях [22].

В последние годы в нашей стране в клинической практике широко используется препарат Диваза, созданный на основе очищенных антител к специфическому белку S-100 (анти-S100) и эндотелиальной NO-синтазе (анти-eNOS). Модифицирующее влияние препарата на функциональную активность белка S-100 и эндотелиальную NO-синтазу направлено на улучшение метаболических процессов в головном мозге, нейрональной пластичности и церебральной гемодинамики [23, 24]. В клиническом исследовании отмечено, что при использовании Дивазы в комплексной терапии у пациентов, страдающих цереброваскулярным заболеванием на фоне артериальной гипертензии и/или церебрального атеросклероза, улучшаются когнитивные функции, эмоциональное состояние, повышается качество жизни пациентов при хорошей переносимости лечения по результатам мониторинга жизненно важных функций пациентов, показателей лабораторных тестов и электрокардиограммы [25].

Недавно проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности применения препарата Диваза в лечении астеновегетативных и вестибулярных расстройств у пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью (неопубликованные данные, предоставленные «Материя Медиа Холдинг»). В исследование было включено 90 пациентов (средний возраст 60,9 ± 9,7 лет, 88% участников были женщины 60–70 лет). Методом рандомизации 44 пациента составили группу Дивазы, 46 пациентов – группу плацебо; пациенты принимали по 2 таблетки Дивазы или плацебо 3 раза в день в течение 3 месяцев.

ДИВАЗА

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

молодость мозга



активная жизнь



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



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

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Хроническое цереброваскулярное заболевание было вызвано церебральным атеросклерозом ($n = 72$; 80%), чаще всего в сочетании с артериальной гипертензией ($n = 57$; 63%). Пациенты получали терапию основного и сопутствующих заболеваний (антигипертензивную, антитромботическую и др.). Применение Дивазы в течение 12 нед. привело к снижению выраженности астенического синдрома у 74% пациентов, по данным шкалы MFI-20, и у 66% пациентов по результатам самооценок с помощью визуальной аналоговой шкалы. Тяжесть головокружения снизилась у большинства (80%) пациентов группы Дивазы, что, по данным ANOVA, было достоверно лучше, чем в группе плацебо. Выраженность головной боли снизилась в среднем на 37,5% в группе Дивазы ($p = 0,059$ в сравнении с плацебо). Память, по мнению пациентов, улучшилась в среднем на 25% ($p = 0,003$ в сравнении с плацебо), отмечена тенденция к улучшению когнитивных функций по Краткой шкале оценки психического статуса ($p = 0,18$). По шкале общего впечатления о лечении врачи-исследователи отметили умеренный терапевтический эффект Дивазы, который в целом проявлялся в улучшении течения заболевания и ослаблении выраженности симптомов заболевания при минимальной выраженности побочных эффектов, сопоставимой с группой плацебо. Авторы исследования делают заключение о том, что Диваза – эффективный и безопасный препарат для лечения астении, головной боли, головокружения, расстройств памяти у пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью.

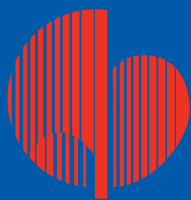
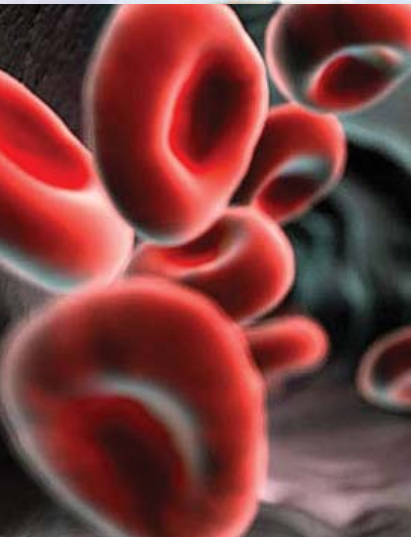
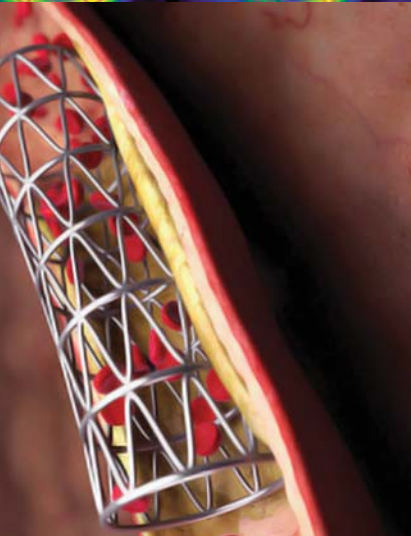
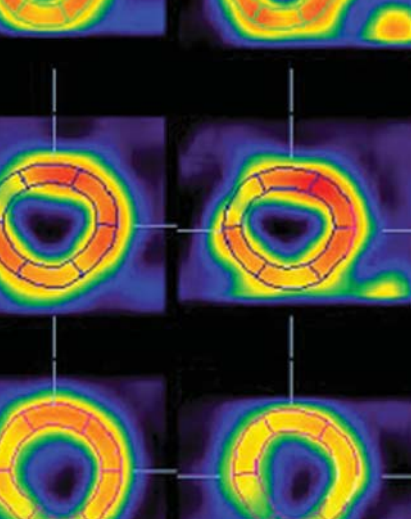
В настоящее время планируется многоцентровое плацебо-контролируемое исследование препарата Диваза у больных, перенесших малый ИИ или ТИА, «Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения препарата Диваза для улучшения когнитивных функций и профилактики повторного инсульта и основных сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, сосудистая смерть) у пациентов, перенесших ТИА или ИИ с обратимым неврологическим дефицитом (малый инсульт)». Планируется включить 500 пациентов, которые, помимо общепринятой терапии по профилактике повторного ИИ и КР, методом рандомизации будут принимать Дивазу или плацебо. Основная цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения препарата Диваза для улучшения когнитивных функций (по монреальской шкале оценки когнитивных функций) и профилактики повторного инсульта и основных сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, сосудистая смерть) у пациентов, перенесших ТИА или малый ИИ.

Таким образом, в настоящее время разработаны эффективные направления предупреждения повторного ИИ и КР у пациентов, перенесших ИИ. В нашей стране эти направления еще не получили должного внедрения в клиническую практику, однако их использование открывает перспективы по профилактике повторного ИИ и КР, что может существенно снизить смертность и инвалидность от цереброваскулярных заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА

- Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006, 37: 577-617.
- 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.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42: 227-276.
- Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. Edited by O'Brien J, Ames D, Gustafson L et al. Martin Dunitz. 2004.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42: 2672-2713.
- Eskes GA, Lancôt KL, Herrmann N et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke practice guidelines, update 2015. *Int J Stroke*, 2015 Jun 29. doi: 10.1111/ijs.12557
- Larrieu S, Letenneur L, Helmer C et al. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging*, 2004, 8: 150-154.
- Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological Science*, 2003, 14: 125-130.
- Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R et al. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2009, 66: 216-225.
- Gates N, Valenzuela M. Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults. *Curr Psychiatry Rep*, 2010, 12: 20-27.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71-86.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45: 2160-2236.
- Connolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-1151.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981-992.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath PP. Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events. *Stroke*, 2003, 34: 2741-2748.
- Patterson C, Feightner JW, Garcia A et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *Canadian Medical Association Journal*, 2008, 178: 548-556.
- Rothwell PM, Howard SC, Spence JD for the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between Blood Pressure and Stroke Risk in Patients With Symptomatic Carotid Occlusive Disease. *Stroke*, 2003, 34: 2583-2592.
- Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. *Неврологический журнал*, 2011, 1: 17-21.
- Schaapsmeeders P, Maaijwee NAM, van Dijk EJ et al. Long-Term Cognitive Impairment After First-Ever Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke*, 2013, 44: 1621-1628.
- Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford JD et al. Progression of cognitive impairment in stroke/TIA patients over 3 years. *J Neural Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85: 1324-1330.
- Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. 288 с.
- Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы (история одного исследования). М.: Издательство РАМН, 2008. 336 с.
- Эпштейн О.И., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю. и др. Экспериментальное исследование фармакологических эффектов сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. *Бюл. экспер. биол. и медицины*, 2008, Приложение 2: 82-88.
- Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2014, 4: 52-57.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2016

IX Всероссийский форум

23 - 25 ноября 2016 г.

г. Москва

Приём тезисов до 15 октября 2016 г.

Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru

Г.Н. БЕЛЬСКАЯ¹, д.м.н., профессор, Н.В. ПИЗОВА², д.м.н., профессор, М.А. СОКОЛОВ³, И.А. ИЗМАЙЛОВ³

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

² Ярославская государственная медицинская академия Минздрава России

³ «Фарм-Синтез», Москва

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

НА ТЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА

Цель исследования. Оценка клинической эффективности и переносимости препарата Целлекс при лечении больных с церебральным инсультом. **Материал и методы.** В двух многоцентровых исследованиях, проводимых российскими клиническими центрами, приняли участие 178 и 480 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Первое из исследований было сравнительным открытым с включением 146 (82%) пациентов с ишемическим инсультом и 32 (18,0%) – с геморрагическим инсультом в возрасте от 35 до 80 лет. Второе было двойным слепым плацебо-контролируемым рандомизированным, в котором больные ишемическим инсультом получали Целлекс либо плацебо на фоне базовой терапии.

Результаты и заключение. Так, выявлено достоверное ($p < 0,05$) опережение регресса парезов (по шкале NIHSS) в группе Целлекс уже к 6-м суткам наблюдения, по сравнению с контрольной группой. Оценка результатов лечения у больных с тотальной афазией показала, что при приеме Целлекса значение средних значений Опросника речи в 3 раза ($p < 0,05$) превышало соответствующий уровень группы контроля. У больных, получавших Целлекс, результат теста ИПК увеличился на 24%, тогда как в контрольной группе – только на 14,8% ($p < 0,01$). В результате проведенной терапии в группе больных, получавших Целлекс, отмечались достоверно лучшие исходы с регрессом двигательных, зрительных, речевых и когнитивных расстройств. На основании полученных данных Целлекс рекомендован к применению при ОНМК.

Ключевые слова: острые нарушения мозгового кровообращения, Целлекс.

G.N. BELSKAYA¹, N.V. PIZOVA², M.A. SOKOLOV³, I.A. IZMALOV³

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk

² Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

³ Farm-Sintez CJSC, Moscow

NEUROPROTECTION INFLUENCE ON COURSE OF CEREBRAL STROKE

Objective. To evaluate clinical efficacy and tolerability of cellex in the treatment of patients with cerebral stroke. **Material and methods.** In 2 multi-center researches of Russian clinical sites were involved 178 and 480 patients with acute disturbance of cerebral blood circulation (ADCBC), respectively. The first research was comparative with open inclusion of 146 (82%) patients with ischemic stroke and 32 (18%) – with hemorrhagic stroke at the age of 35-80. In the second research, which was double-blind, placebo controlled, randomized, patients with ischemic stroke got Cellex or placebo during the standard base therapy. **Results and conclusion.** Thus, a statistically significant ($p < 0,05$) advance of paresis regression (by NIHSS scale) was noted in the Cellex group by the 6th day of observation as compared to the control group. Evaluation of therapy results in patients with total aphasia showed that the value of the mean Questionnaire speech values after Cellex administration ($p < 0,05$) exceeded the respective control group level by 3 times. In patients who administered Cellex the IPC test result increased by 24%, whereas in the control group – only by 14.8% ($p < 0,01$). The research showed that in group of the patients under prescription of Cellex marked authentically better result with regress of movement, visual, speech and cognitive disorders.

Keywords: acute disturbance of cerebral blood circulation, Cellex.

Острые нарушения мозгового кровообращения, несмотря на быстрое развитие ангионеврологии, продолжают оставаться актуальной медико-социальной проблемой как в России, так и во всем мире. Инсульт является одной из ведущих причин смертности; выжившие же больные в 80% случаев становятся инвалидами [1–4].

Высокая степень инвалидизации больных обусловлена возникшим вследствие инсульта неврологическим дефицитом: у 80–90% больных выявляется гемипарез, в 40–50% случаев отмечаются сенсорные расстройства, у 7–15% пациентов – симптоматическая эпилепсия [1–5]. Частота когнитивных нарушений достигает 68% с последующей трансформацией в деменцию в 26% случаев

[5–7]. Достаточно частым симптомом, ухудшающим качество жизни больных, их социальную адаптацию, затрудняющим реабилитационные мероприятия, является афазия (20–38% больных) [8–10].

Стойкий неврологический дефицит объясняется поражением головного мозга при инсульте, приводящем к запуску патобиохимического ишемического каскада, вызывающего лактат-ацидоз, внутриклеточное накопление ионов кальция, глутаматную эксайтотоксичность, активизацию протеолиза и апоптоза. Возникающая в ответ на повреждение мозга нейропластическая компенсаторная реакция (ангио-, нейро-, синаптогенез) является недостаточной для восстановления утраченных функций [11–12].

В связи с этим крайне важным в лечении больных инсультом является, помимо первичной и вторичной нейропротекции, терапия, направленная на активацию репаративных процессов нервной ткани, для обеспечения компенсации нарушенных функций [4, 11–16].

Особый интерес представляют пептидные препараты, обладающие нейропротективными и репаративными свойствами, оказывающие многостороннее действие на головной мозг, что обеспечивает их высокую эффективность в условиях малой концентрации в организме [3–7, 12].

Именно такими свойствами обладает современный отечественный препарат Целлекс, представляющий собой органоспецифический средне- и высокомолекулярный белково-пептидный комплекс с массой протеинов от 10 до 250 кДа, полученный из эмбриональной мозговой ткани свиней. В его состав входит более 1 200 сигнальных белков и пептидов, включая факторы роста и дифференцировки нервных клеток и сосудов. Препарат обладает первичным нейропротективным действием, снижая избыток возбуждающих аминокислот, а также вторичным нейропротективным действием благодаря наличию в составе сигнальных молекул. Это ведет к конкурентному ингибированию сигналов к апоптозу, которое в свою очередь обеспечивает сохранение нейронов и глии в зоне пенумбры, торможению местной воспалительной реакции и уменьшению отека [11].

Целлекс обладает также прямым нейрорепаративным действием, которое проявляется в стимуляции экспрессии нейрональных генов, миграции стволовых клеток мозга и нейробластов к очагу повреждения, восстанавливая тем самым регенеративный потенциал клеток за счет наличия органоспецифических сигнальных белков – факторов роста, факторов дифференцировки нервных клеток и регуляторных пептидов.

Прямое репаративное действие Целлекса на нейрональном и глиальном клеточном уровне доказано в наглядных экспериментах на лабораторных животных в моделях острого ишемического повреждения мозга методом фотоиндуцированного тромбоза, в клеточных культурах нейронов мозжечка на модели глутаматной эксайтотоксичности, гипоксии мозга [11].

Данные, полученные в ходе лабораторно-экспериментальных исследований, послужили основанием для проведения сравнительного многоцентрового открытого клинического исследования, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности применения Целлекса на фоне базисной терапии у больных с ОНМК в остром и раннем восстановительном периодах инсульта и определение влияния препарата на динамику и сроки восстановления нарушенных функций, показатели выживаемости и инвалидизации.

МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЙ

В первое исследование, проведенное в 6 российских клинических центрах, были включены 178 пациентов в возрасте от 35 до 80 лет, госпитализированные в течение первых суток от начала ОНМК, из которых у 146

(82,0%) больных был диагностирован ишемический инсульт (ИИ), у 32 (18,0%) – геморрагический инсульт (ГИ). Диагноз инсульта устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10, подтверждался данными КТ или МРТ головного мозга.

Критериями исключения были: крайне тяжелое состояние пациента с уровнем сознания ниже 5 баллов по шкале комы Глазго; наличие противопоказаний к препарату Целлекс; имеющееся в анамнезе указание на анафилактические реакции на препараты белковой природы; наличие злокачественных новообразований; острых и/или хронических заболеваний в стадии обострения или декомпенсации.

Все больные были разделены (методом рандомизации) на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, характеру инсульта, сосудистому бассейну: 88 (49,4%) из них получали Целлекс на фоне унифицированной базисной терапии (основная группа), 90 (50,6%) больных контрольной группы получали только базисную терапию. При этом средние значения по шкале NIHSS в группе больных, леченных Целлексом, были на 20% выше, что указывает на изначально большую степень тяжести состояния пациентов, чем в контрольной группе.

Целлекс вводился по 0,1 мг 1 раз в сутки подкожно первые 10 дней и с 21-х по 27-е сутки заболевания при тяжести пациента по шкале комы Глазго не ниже 12; по 0,2 мг 1 раз в сутки подкожно первые 10 дней и по 0,1 мг 1 раз в сутки подкожно с 21-х по 27-е сутки заболевания при тяжести пациента по шкале комы Глазго не выше 12.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании данных клинического, лабораторного, инструментального, КТ- или МРТ-исследования пациентов обеих подгрупп в сравнении с данными, полученными у пациентов контрольной группы. Степень выраженности неврологической симптоматики определялась по шкале инсульта NIHSS на 1, 3, 6, 10, 21 и 28-е сутки наблюдения. Состояние высших корковых функций определялось с помощью теста «Информация – память – концентрация внимания». Для оценки переносимости Целлекса регистрировались нежелательные явления в течение всего периода исследования.

Также проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное мультицентровое (в 8 российских клинических центрах) клиническое исследование эффективности препарата Целлекс в лечении больных с ишемическим инсультом.

Исследование проведено в соответствии с действующими регуляторными нормами Российской Федерации, правилами Надлежащей клинической практики и этическими принципами Хельсинкской декларации (1964, в последней редакции).

В исследование было отобрано 480 больных с подтвержденным КТ/МРТ диагнозом ИИ, установленным в соответствии с критериями МКБ-10, госпитализированных в течение первых 48 часов с момента развития заболевания. Возраст больных составил: мужчин – 35–80 лет, женщин – 45–80 лет. Уровень сознания по суммарной Шкале Комы Глазго – 9 баллов и более; индекс по шкале

Карновского – 20 баллов и выше; по шкале инсульта NIHSS в разделах 1a + 1b + 1c – в сумме 4 балла и меньше.

Критерии исключения были аналогичными предыдущему исследованию.

Тестирование пациентов осуществлялось в 1, 3, 6, 15 и 21-е сутки госпитализации с использованием общепринятых шкал: суммарной шкалы комы Глазго и шкалы Карновского, шкалы Инсульта (NIHSS), теста «Информация – память – концентрация внимания» (ИПК), опросника речи, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Мока-тест) и краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE).

Все пациенты были распределены в сопоставимые 2 группы: Целлекс (получающие препарат Целлекс, n = 240) и Контроль (получающие плацебо, n = 240).

Препарат Целлекс (либо плацебо) вводился на фоне стандартной базовой терапии по 0,1 мг (1 мл) подкожно один раз в сутки, утром или днем, в течение 10 дней, начиная с первого дня госпитализации.

Статистическая обработка данных исследования была проведена с использованием программного обеспечения SPSS 18.0, Microsoft Excel 2010 и Microsoft Access 2010. Использованы методы вариационного и корреляционного анализа. Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Оценка достоверности различий (p) между группами наблюдения проводилась с использованием непараметрических методов сравнения по качественным и количественным признакам: критерий Манна – Уитни (MW), критерий χ^2 . Для корреляционного анализа использованы критерии Пирсона (r) и Спирмена (R). Различия показателей считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

К окончанию 4-недельного исследования под наблюдением осталось 166 больных. Четыре пациента было выведено из исследования по следующим причинам: метастатическое поражение мозга, алкогольный делирий, оперативное лечение по поводу внутримозговой гематомы, перевод в другой стационар. Восемь пациентов умерло, из которых 3 больных – контрольной группы и 5 – основной. Причинами смерти больных контрольной группы были: тромбоэмболия легочной артерии (1 человек), острый инфаркт миокарда (1 человек), отек мозга (1 человек). В группе больных, получавших Целлекс, смерть наступила вследствие опухоли головного мозга (1 человек), нарастающего отека мозга к 3-м суткам заболевания (1 человек); у 3 пациентов, поступивших в тяжелом состоянии, отмечалось нарастание общемозговой и очаговой неврологической симптоматики на фоне декомпенсации сопутствующей патологии (в одном случае – сахарный диабет и мерцательная аритмия, у одного больного – полиорганная недостаточность на фоне хронического алкоголизма, у одного пациента – прогрессирование сердечно-сосудистой недостаточности).

Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о достоверном ($p < 0,05$) снижении количества баллов по шкале NIHSS в основной группе к 6, 10, 21 и 28-м суткам наблюдения. При этом отмечена динамика значений с достоверным опережением регресса неврологического дефицита у больных, получавших Целлекс, по сравнению с контрольной группой: от 1-х суток к 3-м, от 3-х суток к 6-м, от 6-х суток к 10-м, от 10-х суток к 21-м и от 21-х суток к 28-м, независимо от исходных значений.

При сравнении полученных результатов, в зависимости от тяжести заболевания, группа, в которой применялся Целлекс (основная), достоверно отличалась от контрольной ускоренным регрессом неврологических расстройств: зрительных – к 3-м и 6-м суткам при легкой степени тяжести инсульта ($p < 0,006$ и $p < 0,03$ соответственно); афатических – к 3-м суткам ($p < 0,04$), атактических – к 10-м суткам ($p < 0,005$), чувствительных – к 21-м и 28-м суткам ($p < 0,04$ и $p < 0,03$ соответственно) у пациентов с инсультом средней степени тяжести; нарушения высших корковых функций по тесту «Информация – память – концентрация внимания» – к 3-м суткам ($p < 0,05$), нарушения сознания – к 6-м и 10-м суткам ($p < 0,03$ и $p < 0,04$ соответственно) при тяжелом течении инсульта.

Аналогичные тенденции опережения регресса неврологической симптоматики выявлены в группе, леченной Целлексом, при сопоставлении с контрольной группой, по характеру инсульта. У больных с ИИ улучшились результаты тестирования по шкале NIHSS к 21-м и 28-м суткам ($p < 0,05$ и $p < 0,02$ соответственно); у больных с тяжелым ГИ динамика в основной группе достоверно отличалась по регрессу зрительных нарушений к 6, 10, 21 и 28-м суткам ($p < 0,03$, $p < 0,03$, $p < 0,04$, $p < 0,04$ соответственно). Применение дисперсионного анализа подтвердило достоверность различий изменений клинического балла по NIHSS у пациентов с тяжелым ИИ и ГИ по темпу регресса неврологического дефицита в основной группе к 21-м и 28-м суткам ($p < 0,02$ и $p < 0,005$, соответственно). Кроме того, отмечено, что восстановление когнитивных функций по тесту «Информация – память – концентрация внимания» достоверно лучше проходило у больных, лечившихся Целлексом ($p < 0,05$).

Существенной разницы эффективности Целлекса, в зависимости от его дозы (0,1 и 0,2 мг/мл), выявлено не было.

И врачами, и пациентами отмечена хорошая переносимость препарата Целлекс. Анализ полученных результатов показал, что за весь 10-дневный курс применения Целлекса, независимо от степени тяжести, характера, локализации инсульта, серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Тщательный экспертный анализ клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования 5 умерших пациентов, получавших Целлекс, не выявил связи этих серьезных нежелательных явлений с приемом препарата. Данные исходы были обусловлены изначальной тяжестью состояния больных, обусловленной как проявлением основного заболевания, так и декомпенсацией соматической патологии.

В результате проведенного исследования в лечении больных в остром периоде как ИИ, так и ГИ, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, получены убедительные результаты об эффективности и безопасности Целлекса в дозах 0,1 и 0,2 мг/мл.

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди включенных в исследование 480 больных доля мужчин составила 57,1%, женщин – 42,9%. Число больных с инсультом легкой степени тяжести составило 48,3%, средней тяжести – 43,5%, тяжелой – 8,2%.

При сравнении показателей группы «Целлекс» и группы «Контроль» к 21-м сут. заболевания были выявлены значимые отличия по медианам большинства показателей. Особого внимания заслуживает суммарный балл и показатель «Движение» шкалы инсульта, поскольку преимущественно они отражают степень инвалидизации больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения. Следует отметить, что в ходе исследования выявлен следующий феномен: как правило, наиболее значимые различия показателей между группами характерны для более тяжелого течения заболевания.

Так, несмотря на то что медианы суммарного балла шкалы инсульта во всей выборке больных снизились в течение периода наблюдения в равной степени в обеих группах, без статистически значимых межгрупповых отличий, в случае тяжелого течения инсульта значение данного показателя у больных группы «Целлекс» было статистически значимо ниже такового в группе «Контроль» начиная с 6-х сут. заболевания (табл. 1 и 2).

Аналогичная закономерность прослежена в отношении выраженности параличей (рис. 1а, б).

Сравнение динамики средних значений теста «Опросник речи» у больных с выраженными речевыми нарушениями (от 2 до 10 баллов) показало значимое, по сравнению с исходным уровнем, его возрастание в обеих группах. При этом у пациентов, принимавших Целлекс, значение этого показателя начиная с 3-х сут. было выше, чем в контрольной группе, а на 21-е сут. значение показателя опросника речи у пациентов группы «Целлекс» было на 20% выше, чем в группе «Контроль» (рис. 2).

Оценка средних значений данного теста у больных с тотальной афазией (0–1 балл до лечения) показала, что у пациентов, принимавших Целлекс, значение данного показателя уже на втором визите (6-е сут.) в 3,5 раза превышало соответствующий уровень в группе контроля, сохраняя на 21-е сут. достигнутое преимущество (в 3 раза выше по сравнению с контролем, $p < 0,05$) (рис. 3).

Анализируя данные, полученные при исследовании, можно констатировать, что у большинства больных в начале заболевания ИИ установлено когнитивное снижение. Психометрическая оценка динамики когнитивного статуса у наблюдаемых нами больных ИИ выявила достоверное увеличение показателей по всем использованным шкалам: MMSE, ИПК, MoCA-тесту. Было констатировано улучшение показателей слуховой памяти, ориентации



ФАРМ
СИНТЕЗ
С 1997 года

ЦЕЛЛЕКС®

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ!



На правах рекламы.

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

ВИДИМАЯ ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 5 ДНЕЙ*

Патент на изобретение №2428196.
Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 сентября 2011г. Срок действия патента истекает 01 июля 2030 г.
АО «Фарм-Синтез»
121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 134,
тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34, e-mail: info@pharm-sintez.ru
*Инструкция
РУ ЛП-001593 от 20.12.2011

www.pharm-sintez.ru

Таблица 1. Динамика суммарного балла шкалы инсульта в общей выборке, Me (Q25; Q75)¹, баллы

День наблюдения	Контроль (n = 240)	Целлекс (n = 240)	p ²
1	6,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 11,0)	0,0799
3	5,0 (4,0; 8,0)	6,0 (3,0; 9,0)	0,2506
6	5,0 (7,0; 25,0)	4,0 (3,0; 9,0)	0,7456
15	3,0 (1,0; 6,0)	3,0 (1,0; 5,0)	0,8711
21	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)	0,4037

Примечания:

¹ Me (Q25; Q75) – медиана, нижний и верхний квартили.² U-критерий Манна – Уитни.**Таблица 2.** Динамика суммарного балла шкалы инсульта при инсульте тяжелой степени, Me (Q25; Q75)¹, баллы

День наблюдения	Контроль (n = 16)	Целлекс (n = 22)	p ²
1	17,0 (15,5; 21,0)	16,5 (16,0; 18,0)	0,5881
3	16,0 (15,0; 20,0)	16,0 (15,0; 17,0)	0,3006
6	14,5 (11,0; 18,0)	10,0 (9,0; 14,0)	0,0199 *
15	13,0 (10,0; 18,0)	8,0 (5,0; 10,0)	0,0046 *
21	12,0 (7,5; 18,0)	8,0 (3,0; 9,0)	0,0052 *

Примечания:

¹ Me (Q25; Q75) – медиана, нижний и верхний квартили.² U-критерий Манна – Уитни.

* p < 0,05.

во времени, уровня внимания и способности выполнять задания как у всей когорты больных, так и в каждой из групп в отдельности. У больных обеих групп отмечено достоверное сокращение времени выполнения заданий, что свидетельствует об улучшении внимания и скорости мышления на протяжении периода наблюдения. Сравнение динамики среднего значения теста ИПК у 245 больных с инсультом легкой и средней тяжести, без афатических расстройств, показало существенное, по сравнению с исходным уровнем, нарастание баллов по данной шкале. Отмечено, что у больных, получавших Целлекс,

результат теста ИПК увеличился на 24%, составив 31,1 балла, тогда как в контрольной группе – только на 14,8% – до 28,8 балла, что было достоверно ниже (p < 0,01), чем у больных группы «Целлекс». Аналогичные результаты как для всей выборки, так и для отдельных подгрупп, выделенных в зависимости от степени тяжести ИИ, были получены и при тестировании MMSE. Усредненный показатель Монреальской шкалы к 21-м сут. заболевания претерпел статистически значимую положительную динамику в каждой из групп больных ИИ. Вместе с тем прирост суммарного балла MoCA-теста в группе «Целлекс» к окончанию периода наблюдения был достоверно большим, чем в группе «Контроль». Так, у пациентов, принимавших Целлекс, значение этого показателя на 21-е сут. заболевания составило 26,99 балла, что достоверно выше (p < 0,05) по сравнению с контрольной группой – 25,69 балла.

Сравнение степени изменений показателей групп больных с инсультом, в зависимости от времени начала терапии, выявило, что при более раннем начале введения Целлкса результаты лечения существенно лучше. Так, к 21-м сут. наблюдения в группе «Целлекс» была более выражена положительная динамика большинства параметров, о чем свидетельствовали достоверные (p < 0,05) различия показателей следующих шкал: NIHSS (общий балл, Движение, Чувствительность, Речь); ИПК (суммарный балл, концентрация, воспроизведение); опросника речи; MoCa-теста; MMSE.

Анализ безопасности показал, что нежелательных явлений у больных, включенных в исследование, в течение всего срока наблюдения в рамках данного протокола отмечено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышеизложенному, можно сделать заключение, что в результате проведенных многоцентровых клинических исследований получены убедительные данные об эффективности и безопасности препарата Целлекс при ОНМК. Применение Целлкса при ИИ и ГИ, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, приводит к выраженному регрессу общемозговой и очаговой неврологической симптоматики с достоверной положительной динамикой. Лучшие

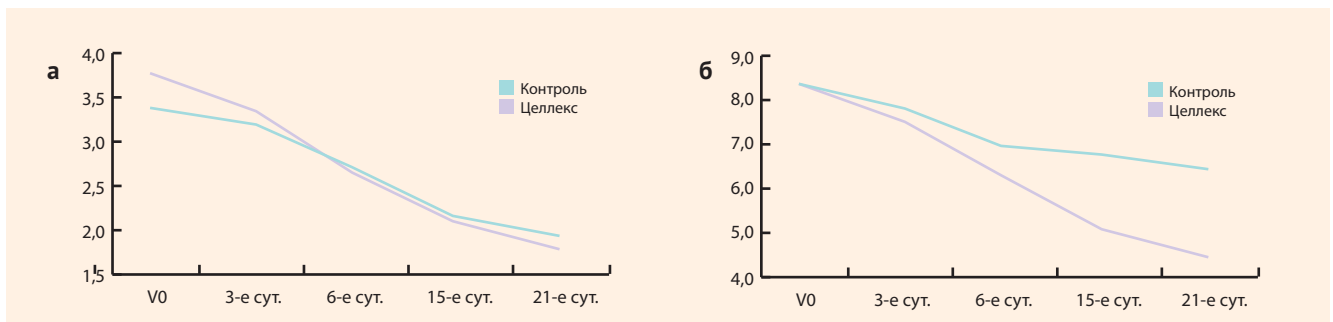
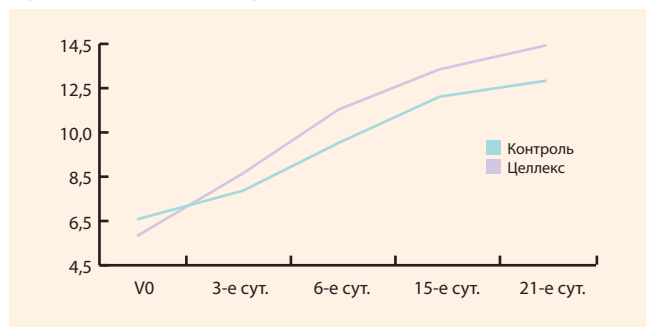
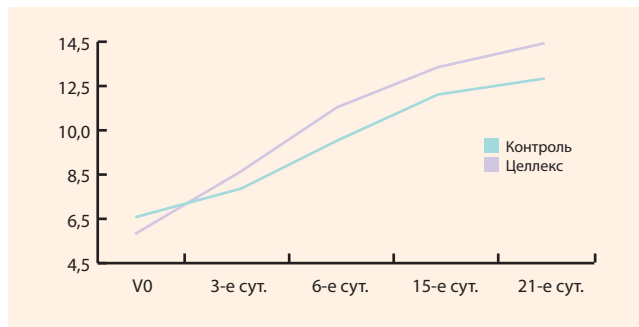
Рисунок 1. Динамика среднего балла по NIHSS (двигательные нарушения) от V0 (нулевой визит, 1-е сут.) к 21-м суткам лечения (p < 0,01): а – вся выборка (n = 480); б – выборка «тяжелый инсульт» (n = 39)

Рисунок 2. Динамика показателя опросника речи в группе пациентов с выраженными речевыми нарушениями (2–10 баллов; n = 24)



результаты терапии достигнуты при раннем назначении препарата. В ходе исследования серьезных нежелательных явлений, связанных с применением препарата Целлекс, а также каких-либо побочных реакций не выявлено, что свидетельствует о его безопасности при использовании в исследуемых дозах. На основании полученных

Рисунок 3. Динамика показателя опросника речи в группе пациентов с тотальной афазией (n = 38; p < 0,05)



данных подкожное введение Целлекса в дозах 0,1 и 0,2 мг/мл рекомендовано к применению при ОНМК. В настоящее время препарат зарегистрирован в качестве лечебного средства для пациентов с ОНМК в остром и раннем восстановительном периодах заболевания в составе комплексной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001./ Gusev E.I., Skvortsova V.I. Brain ischemia. M., 2001
- Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации 2008–2013 гг. Материалы Российской научно-практической конференции «Нарушение мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение». Сборник статей. Пятигорск. 2010. С. 130-137./ Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. Complex of measures to improve medical assistance to patients with vascular diseases in the Russian Federation 2008-2013. Materials of the Russian Scientific and Practical Conference "Cerebrovascular disturbance: diagnostics, prevention, therapy". A collection of articles. Pyatigorsk. 2010. P. 130-137.
- Скворцова В.И. Лечение ишемического инсульта. РМЖ, 2008, 108(11): 62-66./ Skvortsova V.I. Therapy of ischemic stroke. RMZ, 2008, 108 (11): 62-66.
- Стаховская Л.В., Румянцева С.А., Силина Е.В., Бельская Г.Н., Чефранова Ж.Ю., Новикова Л.Б., Попов Д.В. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиций доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования). *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*, 2013, 2(30): 46-52./ Stakhovskaya L.V., Rumyantseva S.A., Silina E.V., Belskaya G.N., Chefranova Z.Y., Novikova L.B., Popov D.V. Therapy of ischemic carotid stroke from positions of evidence-based medicine (results of multi-center double blind randomized placebo-controlled clinical study). *Lechebnoye delo: nauchno-prakticheskiy terapevticheskiy zhurnal*, 2013, 2 (30): 46-52.
- Левин О.С., Усольцева Н.И. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. РМЖ, 2009, 4: 20-24./ Levin O.S., Usoltseva N.I. Cognitive disturbances at an early restorative period of the ischemic stroke. RMZ, 2009, 4: 20-24.
- Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2011, 2: 1-9./ Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Stroke and cognitive disturbances. *Neurologia, neuropsychiatria, psikhosomatika*, 2011, 2: 1-9.
- Пизова Н.В. Особенности когнитивных расстройств после инсульта: диагностика и терапевтические подходы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2013, 2: 56-61./ Pizova N.V. Peculiarities of cognitive disturbances after stroke: diagnostics and therapeutic approaches. *Neurologia, neuropsychiatria, psikhosomatika*, 2013, 2: 56-61.
- Starostzik C. After stroke and other brain lesions. Options in aphasia. *M.M.W. Fortschr. Med.*, 2013 May 2, 155(8): 18-20.
- Fuentes B. Dirz – Tejedor A. Stroke units many questions? Some answers. *International J. Stroke*, 2009, 14: 28-37.
- Henon H, Durieu I. Influence of pre-stroke on early and delayed mortality in stroke patients. *J. Neurology*, 2003, 250(1): 10-16.
- Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Петров Т.В., Соколов М.А. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии, вып. 2: Инсульт*, 2010, 110(9): 52-56./ Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V., Stelmashuk E.V., Petrov T.V., Sokolov M.A. Cellex effect on functional and morphological changes in experimental focal ischemia of prefrontal cerebral cortex. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii*, issue 2: *Insult*, 2010, 110 (9): 52-56.
- Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом. *Фарматека*, 2014, 9: 1-5./ Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Metabolic therapy in management of the ischemic stroke patient. *Farmateka*, 2014, 9: 1-5.
- Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Горожа Е.Н., Буторакина Т.Л., Соколов М.А., Измайлов И.А. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, 116(5): 33-37./ Belskaya G.N., Chuprina S.E., Vorobiev A.A., Gorozha E.N., Butorakina T.L., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Cognitive disturbances at stroke: possibilities of drug correction. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*, 2016, 116 (5): 33-37.
- Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние Целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 115(1): 40-44./ Kovalenko A.V., Safronova M.N. Effect of Cellex on restoration of cognitive and speech disturbances at the acute period of stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*, 2015, 115 (1): 40-44.
- Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 114(5): 22-26./ Pizova N.V., Sokolova M.A., Izmailov I.A. Cellex in therapy of patients with acute cerebrovascular accident: results of multi-center comparative open clinical study. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*, 2014, 114 (5): 22-26.
- Бельская Г.Н., Крылова Л.Г. Влияние целлекса на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта. *Фарматека*, 2015, 13: 17-20./ Belskaya G.N., Krylova L.G. Effect of Cellex on dynamics of speech disorders in acute period of ischemic stroke. *Farmateka*, 2015, 13: 17-20.

М.А. ДОМАШЕНКО¹, к.м.н., М.Ю. МАКСИМОВА², д.м.н., профессор

¹ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

² Научный центр неврологии, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЛЬДОНИЯ

ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В статье представлен критический обзор исследований мельдония при хронических цереброваскулярных заболеваниях.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, нейропротекция, мельдоний.

M.A. DOMASHENKO¹, PhD in medicine, M.Yu. MAKSIMOVA², MD, Prof.,

¹ S.P. Botkin Municipal Hospital, Moscow

² Research Center of Neurology, Moscow

MELDONIUM EFFICACY IN CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES

The evidential base of meldonium in chronic cerebral ischemia is critically reviewed in the article.

Keywords: chronic stroke, chronic cerebral ischemia, neuroprotection, meldonium.

Хронические формы цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), а также последствия острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) являются значимой медико-социальной проблемой. В первом случае это обусловлено прогрессирующим развитием когнитивных и двигательных нарушений, а также значительным снижением качества жизни пациентов, а во втором – развитием стойкой инвалидизации с потерей трудоспособности у выживших после инсульта пациентов [1]. Более того, улучшение оказания помощи пациентам в остром периоде инсульта, а также постарение населения и увеличение в популяции числа лиц с факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний делают проблему оказания помощи пациентам с хроническими ЦВЗ еще более актуальной [2, 3]. В 2014 г. заболеваемость ЦВЗ составила 6 102,2 случая на 100 тыс. человек населения [4]. В связи с неуклонным ростом числа больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга предотвращение их прогрессирования и улучшение качества жизни таких пациентов являются важнейшими задачами современной ангионеврологии.

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен еще в конце 1950-х гг. сотрудниками Института неврологии АМН Г.А. Максудовым и Е.В. Шмидтом для обозначения прогрессирующего диффузного поражения головного мозга, обусловленного нарастающим ухудшением кровоснабжения ткани мозга. В последние годы в литературе идет активная дискуссия по поводу целесообразности применения этого термина, прежде всего в связи с его отсутствием в Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-Х). ДЭ – группа хронических сосудистых заболеваний головного мозга, развивающихся вследствие перенесенных эпизодов острой церебральной ишемии (в т. ч. и «немых» инфарктов головного мозга), а также медленного прогрессивного

ухудшения кровоснабжения ткани мозга. В МКБ-Х данные состояния классифицируются в рубриках I67.2 («Церебральный атеросклероз»), I67.3 («Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия»), I67.8 («Другие уточненные поражения сосудов головного мозга»), а также I69.3 («Последствия инфаркта мозга»).

Диагноз ДЭ устанавливается при наличии основного сосудистого заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ) и др.) и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с субъективными и общемозговыми симптомами (головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, работоспособности и интеллекта). В клинической картине ДЭ наблюдается сочетание когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств и очаговой неврологической симптоматики, характер которой определяется преимущественной локализацией изменений вещества мозга и их выраженностью. Прогрессирование неврологических и психических расстройств может быть вызвано устойчивой и длительной недостаточностью мозгового кровообращения и/или повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими с клинической симптоматикой (в виде ОНМК) или субклинически. Одним из наиболее тяжелых проявлений ДЭ является сосудистая деменция [5, 6].

Терапия пациентов с ДЭ включает профилактику инсульта, а также использование препаратов, направленных на улучшение качества жизни. С учетом того, что основную часть больных с ДЭ составляют люди пожилого и старческого возраста, очевидна необходимость адекватной терапии сопутствующих соматических заболеваний, течение которых существенно влияет на нервно-психический статус. Лечение атеросклероза, АГ, сопутствующих соматических заболеваний должно проводиться совместно с соответствующими специалистами и включать назначение антиагрегантов (у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт, при атеросклерозе с

преимущественным поражением брахиоцефальных артерий), непрямых антикоагулянтов (у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт вследствие мерцательной аритмии, в ряде случаев при коагулопатии), гипотензивных препаратов, статинов и др. Указанные препараты назначаются прежде всего с целью первичной или вторичной профилактики ишемических НМК. Обоснованность их использования доказана результатами ряда многоцентровых международных плацебо-контролируемых исследований, а также нашла отражение в европейских [7] и североамериканских [8, 9] рекомендациях по профилактике инсульта. Очевидно, что адекватная профилактика ишемических НМК у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) не только улучшает прогноз жизни больных. Большинство препаратов, назначаемых с целью профилактики инсульта, уменьшая риск развития инфарктов (в т. ч. «немых» или повторных) головного мозга, оказывают положительное влияние на клинические проявления хронических ЦВЗ, в частности, способствуя уменьшению прогрессирования когнитивных и экстрапирамидных расстройств.

Особое место в лечении хронических ЦВЗ занимают цито-нейропротекторные препараты. Как известно, под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, защищающая клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, т. е. предотвращающая, останавливающая или замедляющая повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [10]. Прогрессирующее течение АГ, атеросклероза, особенно у пациентов, перенесших НМК, сопряжено с такого рода процессами, вследствие чего применение препаратов, обладающих нейротрофическими, антиоксидантными и нейрорегенеративными эффектами, патогенетически обоснованно при хронических ЦВЗ.

В клинической картине ДЭ наблюдается сочетание когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств и очаговой неврологической симптоматики, характер которой определяется преимущественной локализацией изменений вещества мозга и их выраженностью

Вместе с тем, как и у пациентов с ОНМК, существует ряд спорных моментов в отношении доказательной базы назначения данной категории лекарственных средств [1, 11]. С одной стороны, это связано с отсутствием адекватных экспериментальных моделей ХИМ, воспроизводимых у пациентов с ДЭ. С другой стороны, определенные сложности при разработке клинических исследований нейропротекторных препаратов у пациентов с хроническими ЦВЗ связаны с отсутствием адекватных неврологических шкал и опросников, отражающих степень выраженности неврологической симптоматики (за исключением ряда валидизированных

шкал оценки когнитивных нарушений, таких как MoCA-тест, шкала ADAS-Cog и др.). Более того, у значительной категории пациентов с ДЭ в клинической картине заболевания превалирует субъективная симптоматика, количественная оценка которой также является весьма необъективной (даже при использовании визуальных аналоговых шкал и опросников качества жизни). Тем не менее данная группа лекарственных средств является одной из самых широко назначаемых в реальной клинической практике.

На настоящий момент накоплен значительный опыт использования различных по механизму действия препаратов у пациентов с ХИМ (как начальных форм недостаточности кровоснабжения мозга, так и умеренных когнитивных расстройств и сосудистой деменции), большинство из которых проводилось на базе отечественных лечебно-профилактических учреждений специалистами ведущих неврологических школ [1].

Одним из примеров цитопротекторных препаратов, широко применяемых в ангионеврологической практике в странах СНГ, Латвии и Литве, является Милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат; мельдоний), созданный в Институте органического синтеза Латвии И. Я. Калвиньшем с сотрудниками.

Милдронат относится к классу парциальных ингибиторов окисления жирных кислот (ЖК) и является конкурентным ингибитором γ -бутиробетаингидроксилазы – фермента, превращающего эндогенный γ -бутиробетин в карнитин, обеспечивающий транспорт длинноцепочечных ЖК через мембраны митохондрий к месту их окисления в митохондриальном матриксе. Снижение концентрации карнитина в организме тормозит проникновение длинноцепочечных ЖК в митохондрии. Поэтому при применении Милдроната интенсивность β -окисления свободных ЖК существенно снижается.

Снижение концентрации карнитина является эндогенным сигналом, включающим адаптационный в отношении ишемии механизм – активацию и экспрессию вовлеченных в аэробный гликолиз клеточных рецепторов, транспортных систем и ферментов. Этот механизм лежит в основе широко известного феномена прекондиционирования, заключающегося в том, что короткие эпизоды ишемии «тренируют» и адаптируют ткани к ишемии. Таким образом, индуцированное Милдронатом снижение концентрации карнитина способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях за счет активации аэробного гликолиза, а также предупреждает накопление в клетках цитотоксичных промежуточных продуктов β -окисления.

За последние годы был опубликован целый ряд доклинических экспериментальных и клинических исследований, которые в существенной степени дополнили представления о механизмах влияния Милдроната на центральную и периферическую нервную систему и о возможностях его клинического применения. Можно выделить два основных пути влияния Милдроната на нервную систему: непосредственное (за счет участия в процессах утилизации АТФ, окисления липидов и захва-

та глюкозы; подавления образования свободных радикалов и эндогенных нейротоксинов; нормализации экспрессии белков, задействованных в процессах нейродегенерации, воспаления и апоптоза; потенцирования действия инсулина; возможной стабилизации гематоэнцефалического барьера и противовоспалительных механизмах), а также системное метаболическое и антиишемическое действие (за счет положительного влияния на функциональную способность миокарда; коррекции процессов биосинтеза оксида азота; участия в регуляции обмена глюкозы, в липидном обмене; улучшения агрегации форменных элементов и реологических свойств крови) [12].

Под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, защищающая клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, то есть предотвращающая, останавливающая или замедляющая повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения

Клиническая эффективность Милдроната для лечения ишемического инсульта была показана в ряде работ отечественных и зарубежных авторов [13–17]. В исследовании клинической эффективности Милдроната у пациентов с ишемическим инсультом, проведенном коллективом авторов из Научного центра неврологии [18], оценивалось его влияние на динамику неврологических и нейропсихологических нарушений в сочетании с исследованием состояния процессов перекисного окисления липидов. Препарат назначался внутривенно капельно в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней. Были продемонстрированы улучшение нейродинамических процессов, прежде всего общей активности и внимания, увеличение темпа выполнения заданий, переключаемости, улучшение оперативной памяти. Меньшей динамике подвергались очаговые неврологические нарушения, которые были обусловлены ишемическим повреждением ткани мозга, хотя в ряде случаев восстановление утраченных функций было достаточно заметным и значительным. В первую очередь это касалось негрубых двигательных нарушений, дизартрии и моторной афазии.

В продолжение вышеописанного исследования в том же учреждении было проведено развернутое исследование клинической эффективности и антиоксидантной активности Милдроната в большей дозировке (1 000 мг/сут). В качестве препарата сравнения был выбран реополиглюкин (400 мл/сут). В исследование были включены 60 больных в возрасте от 42 до 75 лет с ишемическим инсультом в каротидной системе в течение первых 48 ч от момента появления неврологических симптомов. Группа активного лечения (Милдронат) составила 30 больных, контрольная группа (реополиглюкин) – 30. Все пациенты получали базисную антиагрегантную, антиги-

пертензивную, кардиальную и сахароснижающую (при наличии сахарного диабета (СД)) терапию. В схему лечения не включались вазоактивные, ноотропные и психотропные препараты. В течение первых 20 дней ишемического инсульта назначались ежедневные внутривенные инфузии Милдроната в вышеуказанной дозе, затем препарат назначался перорально по 1 000 мг/сут в течение 8 нед. Авторы пришли к заключению, что Милдронат в дозе 1 000 мг уже в течение 20 дней статистически значимо уменьшает выраженность неврологических нарушений у больных с ишемическим инсультом. Парентеральный прием Милдроната в суточной дозе 1 000 мг в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта способствует улучшению когнитивных функций (преимущественно памяти и внимания) по данным нейропсихологического обследования [19].

Эти наблюдения подтверждают и дополняют исследование А. Савченко и Н. Захаровой [20], определившее клиническую эффективность и безопасность применения Милдроната в комбинации с базисной терапией при лечении последствий ОНМК. Было обследовано 22 пациента с последствиями ишемического инсульта в каротидном бассейне. Препарат назначался в суммарной дозе 1 г/сут на протяжении 6 нед. Авторы пришли к заключению, что 6-недельный курс Милдроната хотя и не оказывает влияния на трофические преобразования поврежденного мозга, но существенно воздействует на снижение выраженности неврологических нарушений (шкалы Карновского и Оргогозо), астенические состояния, дисфорию, когнитивные функции (внимание, память), качество жизни (мобильность, самообслуживание, бытовая активность).

Целый ряд работ посвящен клинической эффективности Милдроната при хронических формах НМК. В исследовании Б. Абеуова и соавт. внутривенное введение препарата в суммарной дозе 500 мг/сут пациентам с ДЭ было сопряжено со снижением выраженности цефалгического и вестибуло-мозжечкового синдрома, что сопровождалось уменьшением истощаемости, улучшением памяти и внимания [21].

Милдронат оказался эффективным при лечении ДЭ у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа [22]. Проведенная позже оценка клинической и антиоксидантной эффективности Милдроната у больных ДЭ выявила, что у большинства больных ДЭ II стадии на фоне лечения Милдронатом (в дозе 500 мг/сут внутривенно капельно на протяжении 20 дней) произошло улучшение со стороны как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики, причем наиболее четкую динамику претерпели кохлео-вестибулярный, астено-невротический и цефалгический синдромы заболевания. Выявлено положительное влияние Милдроната на когнитивные функции больных ДЭ по данным нейропсихологического исследования, что, с одной стороны, дает основание сделать вывод о нейротрофическом действии препарата, с другой стороны, по мнению авторов исследования [23], может служить основанием к применению Милдроната в комплексной терапии больных с хроническими ЦВЗ.

В исследование О. Белокопытовой и соавт. [24], посвященное оценке эффективности и безопасности Милдроната при ХИМ, было включено 60 пациентов с ДЭ I и II стадии (в возрасте $61 \pm 2,3$ года). 40 пациентам основной группы в дополнение к базисной терапии назначали 10%-ный раствор Милдроната внутривенно струйно по 5 мл ежедневно в течение 10 дней, затем перорально по 250 мг 3 р/сут в течение 20 дней. Были установлены достоверные различия между основной группой и группой сравнения по динамике цефалгического, вестибуло-атактического, астенического и диссомнического синдромов. При нейропсихологическом исследовании обнаружены достоверные различия между основной и контрольной группами по динамике показателей тестов на реципрокную координацию, тестов на кратковременную память, теста рисования часов, а также выполнения графо-моторной пробы. Результат лечения в основной группе был оценен как улучшение в 80% случаев (в группе контроля – 50%).

В работе И. Дамулина и соавт. [25] было проведено исследование влияния Милдроната у пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью (ДЭ) на когнитивные функции с использованием батареи общепризнанных нейропсихологических тестов, а также данных нейрофизиологического исследования с помощью когнитивных вызванных потенциалов (P300). Авторами было продемонстрировано, что курсовая терапия Милдронатом (6 нед. по 250 мг 2 р/сут, затем еще 6 нед. с приемом 250 мг или 500 мг 2 р/сут) уменьшает расстройства памяти и внимания, улучшая общий когнитивный статус пациентов, а также оказывает положительное влияние на параметры когнитивного вызванного потенциала P300 в виде повышения значения его амплитуды и укорочения латентного периода. Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии Милдроната на корково-подкорковое взаимодействие, которое в первую очередь страдает при ХИМ.

Индукцированное мельдонием снижение концентрации карнитина способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях за счет активации аэробного гликолиза, а также предупреждает накопление в клетках цитотоксичных промежуточных продуктов β -окисления

Проведенное этими же авторами [26] исследование влияния Милдроната на двигательные расстройства при ДЭ с использованием функциональной шкалы Тинетти и объективной оценкой с помощью стабилорафии выявило положительное влияние препарата на двигательные функции, опосредованное улучшением нейродинамических процессов. Увеличение дозы Милдроната до 1 000 мг/сут приводило к улучшению устойчивости и ходьбы. Более значительный положительный эффект от увеличения дозы препарата был получен у пациентов с инсультом в анамнезе. Авторами было предположено,

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Европейское качество
и успешный опыт которому
доверяют¹⁻⁶:

произведен ведущей фармацевтической
компанией Балтии⁵

более 25 лет успешной клинической практики
в России¹⁻⁶

включен в Перечень жизненно необходимых
и важнейших лекарственных препаратов для
медицинского применения⁶



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат[®].

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Милдронат[®].
Регистрационное удостоверение: ФС-001115 от 12.05.2011; П N 016028/02 от 23.10.2014. **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ[®]. **МНН:** мельдоний.
Лекарственная форма/состав: капсулы. 1 капсула содержит активное вещество: мельдоний дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парентерального введения, 100 мг/мл; **Фармакологическая группа:** метаболическое средство. **Фармакодинамика:** мельдоний – синтетический аналог гамма-бутиробеталина. В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие между процессами доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата (АТФ); одновременно стимулирует гликолиз, который протекет без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробеталин, обладающий адаптогенными свойствами. Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае вазоспастической и дистрофической патологии сосудов головного мозга. **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистормальной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровообращения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** гемотоник и кровоостанавливающее средство различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью. **Осторожность:** при заболеваниях печени и/или почек. **Полностью способ применения и дозы представлены в полной инструкции по применению препарата Милдронат[®].** Побочное действие: редко – аллергические реакции (покраснение и зуд кожи, крапивница, ангионевротический отек), а также – диспептические явления, тахикардия, снижение или повышение артериального давления, повышенная возбудимость. Очень редко – эозинофилия, общая слабость. **Передозировка:** симптомы: снижение артериального давления, сопровождающееся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью. Лечение: симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных средств, сердечных гликозидов. Можно сочетать с пролонгированными формами нитратов, другими антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками. Ввиду возможного развития тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином (для подязычного применения) и гипотензивными средствами (особенно альфа-адреноблокаторами и короткодействующими формами нифедипина). **Особые указания:** пациенты с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном применении препарата. Недостаточных данных о применении препарата МИЛДРОНАТ[®] у детей до 18 лет. **Беременность и период лактации:** безопасность применения препарата во время беременности не установлена. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, во время беременности применение препарата МИЛДРОНАТ[®] не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли мельдоний в грудное молоко. Если лечение препаратом МИЛДРОНАТ[®] для матери необходимо, то кормление ребенка грудью прекращают.

Срок годности: 4 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Для получения дополнительной информации, пожалуйста обращайтесь в ООО «Гриндекс» Русь: 117356, Москва, Варшавское шоссе, д. 74, к. 3, 5 эт. Тел: +7 (495) 7716505

Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Милдронат[®] (кап., раствор), рег. ул. ФС-001115 от 12.05.2011 П N 016028/02 от 23.10.2014. 2. МИЛДРОНАТ[®] В КАРДИОЛОГИИ. ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ В.Я. Дзверь, И.А.Клавинич, Рига 2013. 3. Милдронат в неврологии. Обзор исследований. Лопина, Кавинич, Рига 2012. 4. И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоенко, Н.Н. Коберская, Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. <http://www.meldoniy.ru/journal.aspx?article=7715>. 5. Grindex Internal Data. 6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год. <http://government.ru/media/files/Mz0V0mmzFzGdAF7AMAVL1Lp0LoShib.pdf>



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

что улучшение церебрального метаболизма за счет увеличения дозы Милдроната способствует более значительному восстановлению имеющихся постуральных нарушений, таким образом, оказывая нейропластическое влияние.

Выявлено положительное влияние Милдроната на когнитивные функции больных ДЭ по данным нейропсихологического исследования, что может служить основанием к применению препарата в комплексной терапии больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

Заслуживают особого внимания результаты открытого рандомизированного контролируемого сравнительного исследования в параллельных группах (непрерывный прием Милдроната в дозе 500 мг/сут на протяжении 52 нед., курсовая терапия – два 3-месячных курса в той же дозе в течение 1 года), в которое было включено 180

пожилых пациентов с АГ и когнитивным дефицитом [27]. Пациентам проводилось углубленное нейропсихологическое обследование с оценкой когнитивных функций, астении, депрессии с использованием валидизированных шкал и опросников. Непрерывная терапия Милдронатом оказалась единственным режимом терапии, который достоверно улучшил все показатели когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем и с группой контроля. Курсовая терапия Милдронатом оказалась эффективной по шкалам астении и тревоги [27, 28].

Таким образом, может быть оправданным включение Милдроната в адекватную базисную терапию основного сосудистого заболевания у пациентов с ХИМ. Как и в отношении многих нейро- и цитопротекторов, применяемых в ангионеврологии, более высокие дозы, а также длительный прием препарата предположительно являются условиями не только субъективного улучшения состояния пациентов, но и объективного положительного эффекта, верифицируемого с помощью современных нейропсихологических шкал.



ЛИТЕРАТУРА

1. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2015, 9(3): 10-19.
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
3. Скворцова В.И., Чазова Е.И., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002.
4. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). 2015.
5. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997.
6. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
7. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008/2009. Материалы сайта <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
8. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45(12): 3754-3832.
9. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236.
10. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*, 2008, 55(3): 363-369.
11. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. и соавт. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2015, 9(1): 41-51.
12. Логина И.П., Калвиньш И.Я. Милдронат в неврологии. Рига, 2012: 56 с.
13. Винничук С.М. Эффективность лечения милдронатом больных с ишемическим инсультом. *Врачебное дело*, 1991, 7: 77-79.
14. Эниня Г.И., Тимофеева Т.Н., Егере Д.А., Майоре И.Х. Лечебные эффекты милдроната и показания к его применению в нейроангиологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, Рига, *Зинатне*, 1991, 19: 164-171.
15. Сальников С.Н. Цитопротектор милдронат и церебральная оксигенация. Приложение к информационному изданию ПАО Grindeks (Гриндекс) для врачей, фармацевтов и специалистов. 2002, 3: 2-4.
16. Винничук С.М., Мохнач В.А., Крылова В.Ю. и соавт. Клинико-гемодинамические эффекты и антиоксидантная активность препарата милдронат в остром периоде ишемического инсульта. *Клинічна медицина*, 2006, 11(2): 85-91.
17. Vetra A, Shefere M, Skarda I et al. Significance of Mildronate for improvement of results of early rehabilitation results of neurological patients. *Latvijas Ārstu Žurnāls*, 1999, 1: 33-37.
18. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Эффективность милдроната при ишемическом инсульте. *Неврологический журнал*, 2008, 2: 33-37.
19. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и соавт. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. *Российский кардиологический журнал*, 2009, 4(78): 54-62.
20. Савченко А., Захарова Н. Милдронат в комплексной коррекции отдаленных последствий нарушений мозгового кровообращения и черепно-мозговых травм. *Врач*, 2007, 3: 85-87.
21. Абеуов Б.А., Раимкулов Б.Н., Митрохин Д.А. и соавт. Состояние высших мозговых функций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией при лечении милдронатом. *Медицина*, 2004, 2: 78-81.
22. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. и соавт. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. *Фарматека*, 2005, 12: 68-70.
23. Суслина З., Федорова Т. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната. *Врач*, 2007, 4: 44-48.
24. Белокопытова О.Н., Антипенко Е.А., Густов А.В., Абаренова В.А. Эффективность неспецифического цитопротектора милдроната при хронической цереброваскулярной недостаточности. *НМЖ*, 2007, 6: 163-166.
25. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико-электрофизиологическое исследование. *Неврологический журнал*, 2006, 1: 1-6.
26. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Влияние милдроната на двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *РМЖ*, 2006, 1: 28-32.
27. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и соавт. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. *Российский кардиологический журнал*, 2011, 4(90): 124-128.
28. Недогода С.В., Стаценко М.Е. Возможности терапевта в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Фарматека*, 2010, 10: 21-27.

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ СОСУДИСТОЙ И СМЕШАННОЙ ДЕМЕНЦИИ

В статье рассматривается научно обоснованный подход к фармакотерапии сосудистой и смешанной деменции. Определены роль и место мемантина, неконкурентного низкоаффинного антагониста NMDA-рецепторов в регуляции глутаматзависимых звеньев эксайтотоксичности при смешанных деменциях. Показаны эффективность мемантина при различных формах и всех стадиях деменции, в т. ч. при смешанной деменции, а также сочетаемость с другими лекарственными препаратами при комбинированной терапии, благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: смешанная деменция, комплексная антидементная терапия, мемантин.

M.V. NESTEROVA, MD, Prof., Ural State Medical University, Yekaterinburg
DIAGNOSTICS AND THERAPY OF VASCULAR AND COMBINED MENTAL DEBILITY

The article provides a scientifically grounded approach to pharmacotherapy of vascular and combined mental debility. The role and place of memantin, an uncompetitive low-affinity antagonist of NMDA-receptors in regulation of glutamate-dependent links of excitotoxicity in combined mental debilities. The effectiveness of memantin is proved for all stages and in various forms of mental debility, including combined mental debility, as well as compatibility with other drugs in combined therapy, a favourable safety profile and good drug tolerability.

Keywords: combined mental debility, complex antidement therapy, memantin.

ДИАГНОЗ ДЕМЕНЦИИ

Деменцией называется приобретенное снижение интеллекта, возникающее в результате органического поражения головного мозга и нарушающее социальную адаптацию больного, что приводит к ограничению самообслуживания и бытовой независимости [2, 6, 7, 9, 11].

Среди постоянно увеличивающегося числа людей пожилого возраста у 8% выявляется деменция разной степени выраженности, причем количество лиц, страдающих выраженными когнитивными расстройствами, каждые 10 лет удваивается [9, 15]. В связи с этим текущее столетие обоснованно называют столетием эпидемии деменции.

Развитие деменции является длительным процессом, который долгое время остается латентным, начинаясь за много лет и даже десятилетий до того, как проявления деменции становятся очевидными для окружающих [19, 23, 25]. Поэтому заболевание обычно диагностируется с тем или иным опозданием. В то же время современные методы лечения деменции, при условии их адекватного применения, способны не только облегчить жизнь пациентам и их родственникам, но и уменьшить социально-экономическое бремя для общества [9, 28, 32].

Следует отметить, что в американской классификации психических расстройств DSM-V термин «деменция» заменен термином «большое нейрокогнитивное расстройство». Основной причиной, приводящей к развитию синдрома деменции, является ряд возраст-зависимых патологий. Так, по данным разных авторов, от 50 до 70% случаев деменции связаны с болезнью Альцгеймера (БА), до 20% обусловлено сосудистой (СД) и/или смешанной деменцией (СмД). Оставшиеся 10% приходятся на лобно-височную дегенерацию, деменцию с тельцами Леви,

деменцию при болезни Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Хантингтона и другие редко встречающиеся формы [7, 9].

Важна точная нозологическая диагностика, которая позволяет лучше прогнозировать течение болезни, планировать лечение, оценивать его эффективность. Кроме того, становится актуальным наиболее раннее распознавание деменции. Было показано, что отсроченное назначение лечения пациентов с деменцией не позволяет добиться того же эффекта, что и при использовании лекарственного препарата с самого начала. Создание современных антидементных средств изменило ситуацию, что дало возможность поддерживать более высокий уровень когнитивных функций и социальной адаптации пациентов. В связи с этим сформулировано понятие базисной терапии деменции. Под базисной терапией следует понимать методы лечения, направленные на предупреждение дальнейшего повреждения мозга и обеспечивающие длительную стабилизацию или замедление снижения психических функций в условиях прогрессирующего патологического процесса [1, 3, 5, 16, 17].

Нозологическая диагностика деменции требует комплексного обследования нейропсихологического и функционального статуса пациентов, проведения лабораторного и нейровизуализационного исследования, особенно в случаях подозрения на смешанный тип, когда у пациента имеется сосудистый и нейродегенеративный процесс [4, 14, 20, 24, 26].

Для скрининговой оценки уровня когнитивных функций используются такие тесты, как MMSE (Mini-Mental State Examination – краткая шкала оценки психических функций), MoCA (Montreal Cognitive Assessment – Монреальская шкала оценки когнитивных функций) и Mini-cog (скрининговый опросник для определения когни-

тивных нарушений). При оценке степени тяжести деменции принято использовать клиническую шкалу оценки тяжести деменции (CDR), показатели которой варьируют от 0 – отсутствие деменции – через ряд промежуточных стадий до тяжелой деменции, соответствующей 3 баллам данной шкалы. Тест Mini-cog является одним из самых простых скрининговых инструментов для диагностики деменции. Он состоит из запоминания 3 предметов и теста рисования часов. С помощью теста MMSE за 10 минут можно сравнительно быстро количественно оценить состояние когнитивной сферы больного и соотнести его со степенью тяжести синдрома деменции. Так, при максимально возможном уровне в 30 баллов при результате 24–27 баллов определяют преддементные когнитивные нарушения, деменция легкой степени соответствует уровню в 20–23 балла, умеренная степень – от 19 до 11 баллов и тяжелая – от 10 до 0 баллов. Тест MoCA был разработан как альтернатива тесту MMSE, может применяться у пациентов с когнитивными нарушениями, которые еще не достигли уровня деменции, и обладает более высокой чувствительностью к определению синдрома умеренных когнитивных нарушений. При использовании MoCA-теста для скрининга когнитивных нарушений с максимально возможным уровнем выполнения теста в 30 баллов наличие деменции высоковероятно при уровне в 26 баллов и ниже, в то же время при уровне в 27–28 баллов можно заподозрить у больного наличие синдрома умеренного когнитивного расстройства (УКН). При использовании в качестве скрининга MMSE уровню синдрома УКН обычно соответствует общий балл шкалы в диапазоне от 26 до 28 баллов.

Более детально уровень когнитивных функций, а также эффективность терапии оценивают с помощью теста ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale – шкала оценки когнитивных функций при БА) – специально разработанного нейропсихологического инструмента для деменции при БА. Данный тест позволяет оценить успешность выполнения таких заданий, как воспроизведение 10 слов, функция наименования предметов, способность к выполнению инструкций, конструктивный праксис, идеаторный праксис, ориентация, узнавание слов, оценка функции речи, сложность подбора слов, оценка уровня понимания обращенной речи.

Наряду с наличием собственно когнитивных нарушений для деменции характерно наличие у больных различных нейропсихиатрических симптомов, которые могут отмечаться вплоть до 80% случаев [2, 17]. Причем наличие психопатологической симптоматики может не зависеть от степени тяжести деменции. Для количественной оценки выраженности психопатологических симптомов чаще используют инструмент NPI (Neuropsychiatric inventory – нейропсихиатрический опросник), который позволяет количественно оценить выраженность, частоту и дистресс ухаживающих лиц. Существуют шкалы, оценивающие поведенческие нарушения у больных деменцией (Behav-AD – Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease – шкала поведенческих расстройств при болезни Альцгеймера). Немаловажным в комплексной оценке состояния больного является способность его независимо выполнять действия

в повседневной жизни. С этой целью чаще используют ряд опросников, такие как ADL (Instrumental Activities of Daily Living – шкала оценки активности повседневной жизни). Способность к выполнению тех или иных повседневных функций во многом определяет уровень самостоятельности и является одним из ведущих критериев для определения степени независимости больного, уровня его инвалидизации в целом. Указанные нейропсихологические тесты необходимо использовать при СМД.

ЛЕЧЕНИЕ СОСУДИСТОЙ И СМЕШАННОЙ ДЕМЕНЦИИ

При СД или СМД с сосудистым компонентом базисное лечение, прежде всего, включает адекватную коррекцию сосудистых факторов риска, в т.ч. гипотензивную терапию блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, лечение гиперлипидемии статинами, коррекцию сахарного диабета, профилактику повторных ишемических эпизодов с помощью длительного приема антиагрегантов, нормализацию образа жизни [7, 9, 25, 28].

В общепринятой фармакотерапии деменции применяются два основных класса препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭ) и антагонисты NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов. Использование ИХЭ для лечения деменции основано на подтвержденной патоморфологически, гистохимически, экспериментально и клинически теории, согласно которой когнитивные, поведенческие и функциональные расстройства при деменции объясняются утратой холинергических нейронов, сконцентрированных в базальном ядре Мейнерта, и снижением активности холинергических систем мозга [21, 28]. Для снижения холинергического дефицита могут применяться несколько групп препаратов: 1) предшественники ацетилхолина (цитиколин, холина альфосцерат), 2) препараты, способствующие высвобождению ацетилхолина в синапсе (блокаторы калиевых каналов, такие как ипидакрин и др.), 3) агонисты М- и Н-холинорецепторов, способные имитировать действие ацетилхолина на постсинаптические рецепторы (галантамин), 4) ИХЭ, блокирующие распад ацетилхолина (ривастигмин, донепезил, галантамин, ипидакрин), 5) трофические факторы, повышающие жизнеспособность холинергических нейронов (Церебролизин).

Доказана способность ИХЭ улучшать и стабилизировать когнитивные функции больных БА, СД и СМД (особенно на стадии легкой и умеренной деменции, когда оценка по MMSE превышает 10 баллов) [20, 24, 30]. В многочисленных клинических исследованиях показано, что ИХЭ улучшают внимание и регуляторные функции, связанные с лобными долями, что имеет патогенетическое значение при сосудистом поражении мозга. Вторично у этих пациентов улучшается память, зрительно-пространственные и речевые функции. Помимо влияния на собственно когнитивные функции препараты повышают активность и степень бытовой независимости больных СД и СМД, снижают потребность в постороннем уходе, позволяют более длительно сохранять пациента в семье, уменьшают выраженность психотических нарушений. Эффективность ИХЭ зависит от дозы, поэтому для

получения максимального эффекта следует стремиться к максимальной рекомендуемой дозе. При этом вероятность побочного действия существенно возрастает. Побочные эффекты ИХЭ связаны с усилением активности холинергических систем, прежде всего на периферии. В фазе титрования дозы ИХЭ наблюдаются тошнота, рвота, диарея, анорексия, слабость, головокружение, которые могут проявиться как в начале лечения, так и после очередного повышения дозы. В большинстве случаев побочные явления бывают легкими или умеренными и носят преходящий характер. В фазе длительной поддерживающей терапии в качестве побочных эффектов чаще возникают возбуждение, спутанность сознания, нарушение сна, сердечно-сосудистой системы в виде брадикардии, нарушения проводимости сердца, обмороков, мышечных спазмов.

Для предупреждения побочных эффектов ИХЭ необходимо титровать дозу препарата, принимать лекарство во время или сразу после еды. Больным с синдромом слабости синусового узла и показанием назначения ИХЭ возможно их назначение после имплантации кардиостимулятора.

Кроме того, важно учесть возможность лекарственного взаимодействия ИХЭ с другими назначенными ранее препаратами, в т. ч. метаболизм печеночными ферментами ряда препаратов (донепезил, галантамин). Необходима осторожность при комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами, бета-блокаторами. При возникновении побочного эффекта возможны пропуск 1–2 приемов препарата, снижение его дозы до прежнего уровня или назначение на короткий период корректоров, например – при тошноте – домперидона.

Следующая проблема фармакотерапии деменции – резистентность к антидементным препаратам, и прежде всего к ИХЭ [9, 12, 15]. После улучшения, которое в среднем наблюдается 3–4 мес., и стабилизации функций в течение от 12 мес. до нескольких лет у большинства больных, несмотря на продолжение лечения ИХЭ, закономерно наблюдается снижение когнитивных функций. Так называемая первичная резистентность связана с отсутствием значимого холинергического дефицита, а вторичная – с внешними факторами, например низкой комплаентностью пациента и измененной фармакокинетикой вследствие возрастных функциональных изменений. Для преодоления резистентности применяют разные подходы: от повышения дозы препаратов до максимально переносимой, замены препарата на средство с иным механизмом действия или переход на комбинированную терапию. Оценка динамики когнитивных функций проводится с интервалом не ранее 6 месяцев, значимое улучшение констатируется, если оценка по MMSE увеличивается на 1–2 пункта, а значительное, «драматическое», улучшение – на 3 пункта и более.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕМАНТИНА

В качестве комбинированного лечения, а подчас и альтернативного, в случае непереносимости или наличия

противопоказаний для назначения ИХЭ, может и должен быть использован мемантин, относящийся к группе антагонистов NMDA-рецепторов [8, 10, 12, 13, 18, 21, 22, 27, 32]. Основное действие мемантина заключается в обратимом блокировании постсинаптических глутаматных рецепторов. Известно, что глутамат в норме принимает участие в функционировании систем памяти и обучения. При развитии деменции происходит активация глутаматной нейротрансмиссии с гиперстимуляцией постсинаптических рецепторов. Это, в свою очередь, вызывает эффект экс-айтотоксичности, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под действием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы в результате избыточного поступления кальция в нервные клетки. Кроме того, в ряде исследований было продемонстрировано, что мемантин способен замедлять прогрессирование нейродегенеративного процесса за счет торможения формирования APP (предшественник бета-амилоида, amyloid precursor protein) – трансмембранного белка, являющегося основным компонентом амилоидных бляшек при БА, а также устранения фосфорилирования таубелка, что не свойственно ни ингибиторам холинэстеразы, ни другим антидементным препаратам.

Мемантин рекомендован Европейским медицинским агентством (EMA) и Американской федеральной администрацией по контролю за продуктами и лекарственными средствами (FDA) в качестве лечения деменции при БА [29, 31, 34]. При этом препарат рекомендуется для применения на умеренной стадии БА при непереносимости или противопоказаниях к применению ингибиторов ацетилхолинэстеразы и в случае тяжелой стадии БА. Также существуют клинические исследования по изучению применения мемантина при других типах деменции, в т. ч. при СМД.

Мемантин – один из наиболее безопасных и хорошо переносимых препаратов для терапии деменции. Побочные эффекты проявляются в основном при ускоренном титровании дозы в виде психомоторного возбуждения, беспокойства, головокружения, головной боли, утомляемости, инсомнии, тошноты, которые чаще всего устранялись снижением дозовой нагрузки. Мемантин не взаимодействует с системой печеночных ферментов, а следовательно, риск взаимодействия с другими лекарственными препаратами отсутствует. Мемантин, помимо ИХЭ, хорошо сочетается также с другими лекарственными средствами, в частности кардио- и вазотропного типа действия, широко применяемыми в комплексной терапии СД и в качестве сопутствующей терапии при БА и других формах деменций у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Противопоказанием к приему препарата является только повышенная чувствительность к нему.

Рекомендуют начинать терапию мемантином с дозы 5 мг/сут, еженедельно увеличивая ее на 5 мг вплоть до суточной дозы в 20 мг. Указанная схема рекомендуется при нормальном клиренсе креатинина (более 30 мл/мин). В случае если данный показатель менее 30 мл/мин, суточная доза не должна превышать 10 мг/сут и может быть разделена на два приема. С учетом специфики заболева-


ния и проблемы комплаентности возможность приема терапии один раз в сутки является важным фактором. Поэтому была разработана форма, содержащая 20 мг активного вещества в одной таблетке, которая позволяет осуществлять однократный прием в сутки и при этом поддерживать оптимальную концентрацию препарата в плазме.

Мемантин является эффективным средством не только для лечения когнитивных нарушений, но и для уменьшения поведенческих расстройств, в частности агрессии, ажитации, и рекомендуется с этой целью (уровень доказательств 1a, A). В ряде исследований показан положительный эффект относительно поведенческих или некоторых психопатологических симптомов БА даже при отсутствии видимого улучшения или ухудшения когнитивных функций [33]. При возникновении перерыва в приеме препарата и его возобновлении следует повторно провести курс титрования дозы начиная с 5 мг/сут, несмотря на предшествующую максимальную дозу. Все вышечисленное позволяет выделить следующие клинические преимущества мемантина:

- 1) эффективность при различных формах деменций – БА, СД, СМД,

- 2) воздействие на широкий спектр клинической симптоматики,
- 3) эффективность при клинических формах различной степени тяжести – от легкой до тяжелой степени.

Следует подчеркнуть, что указанные фармакодинамические эффекты и безопасности оригинального препарата Акатинол Мемантин®, результаты которых не могут распространяться на дженерические препараты.

Таким образом, мемантин – патогенетический лекарственный препарат, занимающий особое место в базисной антидементной терапии. Он может применяться не только для лечения нарушений когнитивной сферы и поведения при деменциях, но и при любых процессах, сопровождающихся нарушением глутаматергической медиации при ишемии мозга и нейродегенеративных заболеваниях. Мемантин с полным основанием следует относить к корректорам реакций эксайтотоксичности. Хорошая переносимость, отсутствие серьезных побочных явлений и сочетаемость с другими лекарственными препаратами позволяют его рекомендовать как базовое средство в комплексной фармакотерапии сосудистой и смешанной деменции. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Данилов А.Н., Зырянов С.К. Рациональные фармакотерапевтические алгоритмы ведения пациентов с болезнью Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2010, 110(7): 59-64.
2. Руководство по гериатрической психиатрии. Под ред. С.И. Гаврилова. 2-е изд., 2015.
3. Гаврилова С.И. Средства для лечения болезни Альцгеймера. В кн. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике, гл. 12, 2012, М.: Издательство «Литтерра», с. 283.
4. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В. Использование тестовой оценки в качестве показателя эффективности терапии деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера, в клинической практике. *Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 12: 47-52.
5. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Корнилов В.В., Шпилова Е.С. Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 6: 24-32.
6. Руководство по гериатрической психиатрии. Под ред. С.И. Гаврилова. М.: «Пuls», 2014, 383с.
7. Дамулин И.В. Сосудистая деменция: патогенез, диагностика и лечение. *Фарматека*, 2010, 7: 13-8.
8. Колыхалов И.В. Глутаматергическая терапия болезни Альцгеймера. *Фарматека. Специальный выпуск психиатрии*, 2015: 44-49.
9. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: М ЕДпресс-информ, 2011.
10. Михайлова Н.М. Мемантин (Акатинол) в лечении сосудистой деменции (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 11: 91-99.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и соавт. Деменции: руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
12. Суворова И.А. Нейропротекция и глутаматергическая терапия при сосудистой деменции – клинико-нейропсихологическое исследование. В кн.: Фармация и общественное здоровье: Материалы ежегодной конференции с международным участием. Екатеринбург, 2010: 580.
13. Успенская О.В., Яхно Н.Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование). *Неврологический журнал*. 2009, 14(3): 37-40.
14. Шпрах В.В., Суворова И.А. Нейропсихологическое тестирование в неврологии: Пособие для врачей. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2011.
15. Шпрах В.В., Суворова И.А. Когнитивные нарушения и деменции: монография. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2011.
16. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений. *ПМЖ*, 2007, 15(10): 797-801.
17. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Лакшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей, 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
18. Aarsland D et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7): 613-8.
19. Bourne PA. Activities of daily living, instrumental activities for daily living and predictors of functional capacity of older men in Jamaica. *N. Am. J. Med. Sci.*, 2009, 1(4): 184-92.
20. Croisile B, Tedesco A, Bernard E et al. Diagnostic profile of young-onset dementia before 65 years. Experience of a French Memory Referral Center. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2012, 168(2): 161-9.
21. Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M et al. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int. J. Clin. Pract.*, 2006, 60: 110-8.
22. Emre M et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9(10): 969-77.
23. Garre-Olmo J, Genis Batlle D, Del Mar Fernandes M et al. Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology*, 2010, 75(14): 1249-55.
24. Gold G, Kivari E. Vascular dementia: big effects of small lesions. *Rev. Med. Suisse*, 2011, 7(316): 2190-3.
25. Gong WP, Guo QH, Zhao QH, Hong Z. Survey of comorbidities for hospitalized patients with cognitive disorders. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(3): 156-9.
26. Guermazi A, Miaux Y, Rovira A et al. Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiology*, 2007, 49: 1-22.
27. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 782-92.
28. Farlow MR, Cummings JL. Effective Pharmacologic Management of Alzheimer's Disease. *The American Journal of Medicine*, 2007, 120: 388-397.
29. Alzheimer's disease – donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine (review): final appraisal determination. NICE technology appraisal January 18, 2011.
30. Pavlovic DM, Pavlovic AM. Mild cognitive impairment. *Sip. Arh. Celok. Lek.*, 2009, 137(7-8): 434-9.
31. Iliffe S. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and Drug Treatment for Alzheimer's Disease. *CNS Drugs*, 2007, 21(3): 177-184.
32. Treves TA, Korczyn AD. Modeling the dementia epidemic. *CNS Neurosci. Ther.* 2012, 18(2): 175-81.
33. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J. Clin. Psychiatry*, 2008.
34. Zekry D, Gold G. Management of mixed dementia. *Drugs Aging*, 2010, 27(9): 715-28.

АКАТИНОЛ.

Если дальше
не вяжется.

Проверено временем

Акатинол – эффективный и безопасный препарат для лечения деменции.
Производится в Германии.

Доказано исследованиями

Акатинол улучшает состояние пациента при:

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

Безопасен при длительном применении.



ООО «Мерц Фарма»: 123317, Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555
Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru



Акатинол Мемантин. Регистрационный номер: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: Деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести. Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: Назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели – в дозе 10 мг/сут. В течение 3-й недели – в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели – 20 мг/сут. Побочное действие: Часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: Таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.*

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

НАРУШЕНИЯ СНА

КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

Инсомния представляет собой расстройство, которое значительно снижает качество жизни, влияет на работоспособность, обучаемость, может приводить к социальной дезадаптации, личностным изменениям, а также связано с рядом метаболических нарушений. Подчеркивается важность междисциплинарного подхода к лечению инсомнических расстройств, обсуждаются принципы использования снотворных препаратов для коррекции нарушений сна. Приводятся результаты применения мелатонина у 2 062 пациентов в возрасте 45–70 лет.

Ключевые слова: нарушения сна, инсомния, лечение, мелатонин.

E.Y. YAKUPOV, MD, Prof., Kazan State Medical University, MoH RF
SLEEP DISORDERS: AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM

Insomnia is a sleep disorder that significantly reduces the quality of life, affects performance, learning ability, may lead to social maladjustment, personality changes, and is associated with a number of metabolic disorders. The article emphasizes the importance of an interdisciplinary approach to the treatment of sleep disorders, discusses administration of sleeping pills to manage sleep disorders.

Keywords: sleep disorders, insomnia, treatment, melatonin.

Значимость нарушений сна для регуляции жизнедеятельности человека общеизвестна. Пожалуй, нет специалиста в любой медицинской сфере, который бы не слышал от своих пациентов жалоб на бессонницу или плохой сон. В то же время и среди лиц, относящих себя к здоровым людям, зачастую можно услышать жалобы на нарушения сна. В общей популяции от 20 до 25% взрослых страдают различными проявлениями инсомнии. Причем, по данным ряда авторов, эти нарушения носят выраженный и хронический характер: так, у более половины людей пожилого возраста выявляется хроническая инсомния. Наконец, только 30% лиц, страдающих бессонницей, обращаются к врачу! Безусловно, проблема нарушений сна стара как мир – можно привести немало примеров от Античности до наших дней, когда и сон и его нарушения рассматривались как нечто загадочное, трудно поддающееся коррекции и лечению. Вот лишь одна выдержка из статьи в British Medical Journal от 1896 г.: «...Бессонница снова является объектом пристального внимания общества. В большинстве случаев причиной бессонницы является постоянное напряжение свойственное современной жизни. Статьи и письма полны хороших советов, как можно жить более спокойно, и общих фраз о том, как вредно волноваться. Но, к сожалению, очень многие люди не могут последовать этим советам и ведут жизнь полную тревоги и беспокойства...».

По данным ряда современных исследований, в целом отмечено уменьшение длительности ночного сна. Например, в американской популяции в 2005 г. продолжительность ночного сна у 40% взрослых была менее 7 ч, в то время как в 1960 г. этот показатель не

превышал 15% [7, 10]. Причем недостаточный сон сопровождается пониженной работоспособностью, ухудшением познавательной функции, здоровья и качества жизни. До 75% взрослых жалуется на беспокойный сон, пробуждение ночью и храп, хотя большинство игнорирует эту проблему. Только 25% американцев отметили, что проблемы со сном отрицательно влияют на их дневную жизнь [7, 10]. Причем 65% заявили, что их лечащий врач никогда не спрашивал их о том, как они спят! Таким образом, мы можем видеть, что, несмотря на широкую представленность нарушений сна в общей популяции, до сих пор не уделяется должного внимания этой проблеме.

Инсомния обуславливает значительное снижение качества жизни, социальную дезадаптацию, недостаточную работоспособность, обучаемость и даже личностные изменения

Инсомния представляет собой расстройство, которое проявляется нарушениями качества, количества или времени сна, необходимых для нормальной активной деятельности. Эта патология обуславливает значительное снижение качества жизни, социальную дезадаптацию, недостаточную работоспособность, обучаемость и даже личностные изменения. Кроме того, изменения биохимических параметров организма при недосыпании непосредственно связаны с рядом метаболических нарушений.

Пациенты при обращении к врачу ограничиваются зачастую скудными формулировками, говоря лишь о пло-

хом сне или бессоннице. Между тем насчитывают около 100 симптомов нарушений сна, которые группируются в гиперсомнии, инсомнии, парасомнии и расстройства суточного ритма «сон – бодрствование». Для получения наиболее полного представления о нарушениях сна необходимо выяснить целый ряд характеристик: общая продолжительность сна, период засыпания, глубина сна. Очень важны собственные представления пациента о его сне, сопутствующих ощущениях, самочувствии в ночные часы и после утреннего подъема. Все это помогает в определенной мере определить и форму нарушений сна и их этиологию.

Этиология инсомний может быть самой разнообразной. Согласно МКБ-10, расстройства сна в основном – первично психогенные, эмоционально обусловленные состояния [1].

Причины инсомнии, как правило, определяют ее длительность. Эпизодическая инсомния длительностью до 1 недели чаще всего возникает вследствие эмоциональных стрессов, десинхроноза, неправильного режима дня, возникновения соматической патологии. Она может быть обусловлена внешними, нарушающими сон факторами (шум, свет, колебания комнатной температуры и др.), к которым некоторые люди имеют повышенную чувствительность. В большей степени астенизирует пациента кратковременная инсомния, которая длится 2–3 недели. Ее причинами являются расстройства адаптации, тяжелые и продолжительные стрессовые ситуации, обострения хронических соматических заболеваний, хронический болевой синдром, различные кожные заболевания с зудом, ночной миотонус и др. Причинами хронической инсомнии (более 3 недель) чаще всего являются психические расстройства, злоупотребление психоактивными веществами, прием стимулирующих психотропных средств и других лекарственных препаратов, среди побочных действий которых нередко отмечаются и инсомнии.

По времени появления нарушения сна могут быть пре-, интра- и постсомническими. У 80% пациентов отмечаются пресомнические расстройства, т. е. нарушения засыпания с запаздыванием наступления сна до 2 ч и более, общей продолжительностью сна около 4 ч, хотя в постели человек проводит 7–8 ч. Когда пациент не может уснуть, его, как правило, беспокоят какие-либо навязчивые воспоминания, тревожные опасения, он мысленно «проигрывает» какие-то ситуации. Утром пациент чувствует сонливость и слабость. Примерно у 30% пациентов встречаются интрасомнические нарушения в виде внезапных пробуждений (в страхе, с вегетативными нарушениями) или поверхностного сна, наполненного грезами. Общая продолжительность сна может составлять всего 2–3 ч, после которых пациент также не ощущает утренней бодрости и свежести. К постсомническим нарушениям относится катаlepsия – генетически обусловленное заболевание, проявляющееся дневной сонливостью.

Крайне важным аспектом является междисциплинарный характер инсомнии. По нашему глубокому

убеждению, ее надо рассматривать не только как неврологическую проблему, но и в целом, в рамках клинической медицины, актуализируя ее и для врачей терапевтического профиля. Как эпидемиологические, так и физиологические исследования обнаружили связь между сокращением времени сна и отдельными составляющими метаболического синдрома X, причем эта связь двунаправлена [6, 9, 14]. Плохой сон увеличивает риск возникновения или обострения метаболических или сердечно-сосудистых нарушений, а эта патология, в свою очередь, увеличивает риск инсомнии. Так, известна прямая коррелятивная связь между сном и ожирением, хотя ее механизмы не до конца изучены. По данным краткосрочных физиологических исследований, лишение сна на 4 ч за ночь в течение 1 недели ведет к значительному уменьшению лептина и повышению грелина, к стимуляции чувства голода и аппетита [13]. Возможно, повышение аппетита в условиях недостаточного сна может частично стимулировать развитие ожирения.

Эпидемиологические и физиологические исследования установили связь между сокращением времени сна и отдельными составляющими метаболического синдрома X

Кардиоваскулярные факторы риска, например артериальная гипертензия и дислипидемия, связаны с высокими уровнями нетрудоспособности и смертности. Суточный мониторинг артериального давления (АД) у мужчин показал значимое повышение АД после короткого ночного сна (3–6 ч) по сравнению с длинным (8 ч) [15]. Это повышение АД обусловлено активацией симпатoadренальной системы [12]. Данные другого эпидемиологического анализа свидетельствуют о возрастании гиперхолестеринемии на фоне недостаточного сна (< 5 ч по сравнению с 7-часовым ночным сном) [6]. Кроме того, по данным 10-летнего когортного исследования, короткий сон (< 5 ч по сравнению с 8-часовым ночным сном) в 1,45 раза увеличивает риск возникновения ишемии миокарда [6]. Японские исследователи отметили, что ночной сон менее 5 ч в 2–3 раза увеличивает риск инфаркта миокарда [8].

Все вышесказанное диктует необходимость изучения проблемы нарушений сна с точки зрения выявления причинно-следственных связей. Конечно, существуют специальные методы диагностики – полисомнография, актиграфия, использование специфических опросников. Но даже внимательный сбор анамнеза, анализ жалоб пациента страдающего от инсомнии позволит не только правильно «подойти» к диагнозу, но и подобрать адекватную лечебную стратегию.

Традиционно для лечения инсомнических расстройств применяются снотворные препараты [1, 3, 5, 19]. Определен ряд принципов назначения снотворных препаратов. Так, начинать лечение инсомний следует с

растительных снотворных средств – наиболее естественных препаратов, не нарушающих химизм клеток. Предпочтительными являются короткоживущие препараты, позволяющие избежать появления утренней вялости, слабости. Длительность терапии снотворными препаратами должна составлять не более 3 недель, оптимально – 10–14 дней (в связи с привыканием человека к медикаментозной поддержке сна). Пожилым людям назначается половинная суточная доза снотворных средств, к тому же учитывается возможность взаимодействия с другими препаратами. При необходимости длительного назначения снотворных необходимо помнить о риске возникновения синдрома апноэ во сне и проводить так называемые «лекарственные каникулы», когда организм отдыхает от снотворных средств и пытается самостоятельно справиться с нарушениями сна.

Практический опыт лечения инсомний позволил сформулировать свойства эффективного гипнотика, который должен способствовать быстрому наступлению сна, его поддержанию, препятствовать частым пробуждениям, а при их возникновении – позволять снова быстро уснуть. Эффективный гипнотик после утреннего пробуждения не оставляет ощущения вялости, разбитости, усталости; не оказывает побочного действия на пациента и, что самое важное, не ухудшает социальной адаптации больного.

Долгое время препаратами первой линии при нарушениях сна были барбитураты. Сейчас ВОЗ не рекомендует применение этих препаратов в качестве снотворных средств, учитывая их побочные действия, формирование зависимости, существенное нарушение структуры сна и другие факторы. Однако пациенты достаточно часто принимают барбитураты, причем нередко в высоких дозах и на протяжении длительного времени.

Длительность терапии снотворными препаратами не должна превышать 3 недель, оптимально – 10–14 дней (в связи с привыканием человека к медикаментозной поддержке сна)

В качестве снотворных средств ранее достаточно широко использовались бензодиазепины. Однако среди производных бензодиазепина для терапии нарушений сна могут применяться только препараты короткого действия. Бензодиазепины увеличивают общее время сна и длительность второй стадии фазы медленного сна, уменьшают двигательную активность во сне, снижают время засыпания. Значительным недостатком бензодиазепинов является развитие привыкания и зависимости, что обуславливает необходимость увеличения дозы; отмечается синдром отмены. При употреблении препаратов этой группы возрастает риск возникновения апноэ вследствие миорелаксирующего эффекта. Бензодиазепины вызывают интенсификацию сна, поэтому пациент утром чувствует себя «разбитым».

При инсомниях также используют моноамины, которые не менее эффективны, чем бензодиазепины, но имеют некоторое дневное последствие и ряд противопоказаний (возраст до 16 лет, глаукома, аденома простаты), поэтому применение этих препаратов несколько ограничено.

Эффективный гипнотик не вызывает ощущения вялости, разбитости, усталости после утреннего пробуждения; не оказывает побочного действия, не ухудшает социальной адаптации больного

Сейчас весьма популярны гипнотики III поколения – зопиклон и золпидем. Они достаточно эффективны и безопасны, поэтому широко применяются в клинической практике. Однако врачи и ученые не теряют надежды найти еще более безопасные, физиологические способы коррекции нарушений сна, на это же ориентированы и наши пациенты (всем хорошо известны не всегда безопасные опасения многих больных по поводу употребления «химии»). В связи с этим особого внимания заслуживают препараты мелатонина, действие которого определяется его способностью регулировать циркадные ритмы, биологическую смену сна и бодрствования посредством сложных нейрогуморальных механизмов центральной нервной системы.

Мелатонин – нейrogормон, продуцируемый в темное время суток эпифизом (до 80%), сетчаткой и цилиарным телом глаза, энтерохромаффинными клетками желудочно-кишечного тракта. Мелатонин регулирует суточные и сезонные ритмы организма, основным из которых является цикл «бодрствование – сон», модулирует активность эндокринных желез (гипофиза, надпочечников, половых, щитовидной и вилочковой желез), обеспечивает устойчивость организма к стрессовым воздействиям, связывает свободные радикалы и повышает активность антиоксидантных ферментов [2, 9, 11, 14, 16–18]. Интересно, что у больных с психическими нарушениями есть свои особенности в синтезе мелатонина. Так, при депрессии синтез мелатонина может продолжаться до полудня, при астении он хаотичен в течение суток, при маниаках и других видах гиперактивности пациента выработка мелатонина снижена, при шизофрении – повышена. Нарушение суточного ритма синтеза мелатонина, которое наблюдается при нарушениях сна, приводит к развитию истерических состояний, раздражительности, снижению памяти, концентрации внимания, ухудшению настроения, вегетативным дисфункциям.

Имеются данные о том, что нарушение синтеза мелатонина ассоциируется с увеличением веса и склонностью к ожирению (поскольку существует взаимосвязь синтеза мелатонина с обменом кортизола и инсулина). Кроме того, при снижении синтеза мелатонина увеличивается содержание холестерина и триглицеридов в крови. Таким образом, можно полагать, что нарушения синтеза мелатонина непосредственно связаны с развитием метаболического синдрома [6, 9, 18].

КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРОСТОВАНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



МЕЛАКСЕН 24

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН

И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ



Мелатонин снижает активность гипофизарно-симпатoadреналовой системы, тем самым уменьшая выраженность начальной фазы стрессовой реакции, т. е. повышает устойчивость организма к стрессовым влияниям. Таким образом, препараты мелатонина применяются при нарушениях адаптации, проявляющихся ухудшением сна.

Мелатонин регулирует суточные и сезонные ритмы организма, основным среди которых является цикл «бодрствование – сон», модулирует активность эндокринных желез (гипофиза, надпочечников, половых, щитовидной и вилочковой желез), обеспечивает устойчивость организма к стрессовым воздействиям, связывает свободные радикалы и повышает активность антиоксидантных ферментов

В 2011 г. в 22 медицинских центрах РФ было проведено обсервационное исследование по оценке терапевтической эффективности и переносимости препарата Мелаксен (мелатонин), назначаемого в стандартных дозах в рутинной клинической практике по поводу нарушений сна по типу инсомнии пациентам с хронической церебральной сосудистой недостаточностью. Использовался препарат Мелаксен в таблетках, содержащих 3 мг мелатонина. Длительность непрерывной терапии Мелаксеном составила 24 дня. В исследование были включены 2 062 пациента в возрасте 45–70 лет, страдающие различными формами хронической церебральной сосудистой недостаточности по критериям МКБ-10 или дисциркуляторной энцефалопатии, оформившие письменное информированное согласие пациента на участие в обсервационном исследовании.

Мелаксен назначался в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению препарата. Всем пациентам Мелаксен назначается в терапевтической дозе 3 мг за 40 мин до укладывания в постель.

При включении в исследование все пациенты заполняли протокол исследования больных с нарушениями сна для уточнения антропометрических показателей, анамнеза, характера и длительности нарушений сна, сведений об особенностях цикла сон-бодрствование, принимаемых препаратах; проводилась клиническая оценка соматического и неврологического статуса.

Эффективность терапии Мелаксеном оценивалась с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), анкеты скрининга синдрома апноэ во сне, шкалы сонливости (Epworth). Безопасность/переносимость терапии Мелаксена оценивались на основании зарегистрированных в ходе исследования нежелательных явлений (НЯ)/нежелательных реакций (НР). Предполагалось, что все НЯ, возникающие в про-

цессе исследования, будут анализироваться с указанием их частоты, вида, серьезности и причинной связи с исследуемым препаратом.

Основными выводами по столь масштабному исследованию, возможно, впервые проводившемуся в нашей стране по проблеме нарушений сна были следующие:

1. Прием Мелаксена в дозе 3 мг/сут у больных хронической церебральной сосудистой недостаточностью с инсомнией приводил к улучшению субъективно оцениваемого качества ночного сна.
2. Улучшение сна отмечается уже через 2 недели приема препарата, в последующие 10 дней отмечается дальнейшее улучшение показателей сна.
3. В наибольшей степени на фоне приема Мелаксена уменьшается число ночных пробуждений, также наблюдается значительное укорочение времени засыпания, улучшение качества утреннего пробуждения и общего качества сна. В меньшей степени на фоне лечения уменьшается частота сновидений.
4. На фоне лечения Мелаксеном отмечается уменьшение выраженности проявлений апноэ во сне по данным соответствующей анкеты.
5. Улучшение сна на фоне приема препарата сопровождается уменьшением выраженности дневной сонливости, депрессии и тревоги.
6. Показатели сонливости, выраженности проявлений апноэ во сне, тревоги и депрессии улучшаются уже через 2 недели лечения и продолжают улучшаться в течение последующих 10 дней.
7. Положительный эффект Мелаксена на сон не зависит от пола, возраста, выраженности проявлений апноэ во сне, уровня сонливости, степени выраженности тревоги и депрессии, продолжительности нарушений сна, причины нарушения сна.
8. Применение Мелаксена в дозе 3 мг в течение 24 дней безопасно, по мнению пациентов, принимавших препарат, и по мнению наблюдавших их врачей.

На фоне приема Мелаксена уменьшается число ночных пробуждений, наблюдается значительное укорочение времени засыпания, улучшение качества утреннего пробуждения и общего качества сна

Таким образом, резюмируя представленные данные, следует рассматривать инсомнические расстройства через призму междисциплинарных подходов с актуальным использованием всего арсенала диагностических возможностей врача. Памятуя о широком диапазоне лечебных стратегий, в которых особое место занимают поведенческие методики и взвешенное отношение к фармакологическим препаратам, мы не должны забывать о «мягком» подходе в дебюте лечения пациентов с нарушениями сна, в связи с чем использование Мелаксена у этой группы больных занимает особое место.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia: an American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*, 1999, 22: 1134-56.
2. Costa e Silva JA, Chase M, Satorius M, Roth T. Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: an overview of insomnias and related disorders – recognition, epidemiology, and rational management. *Sleep*, 1996, 19: 412-6.
3. The international classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester, Minn.: American Sleep Disorders Association, 1997.
4. Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*, 1994, 151: 1172-80.
5. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*, 1987, 10: 541-53.
6. Littner M, Hirshkowitz M, Kramer M, et al. Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. *Sleep*, 2003, 26: 754-60.
7. The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual, ICDS-2. 2nd ed. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
8. Perlis ML, Smith MT, Pigeon WR. Etiology and pathophysiology of insomnia. In: KrygerMH, RothT, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2005: 714-25.
9. Bootzin RR, Epstein D, Wood JM. Stimulus control instructions. In: Hauri PJ, ed. Case studies in insomnia. New York: Plenum Medical Book, 1991: 19-28.
10. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep*, 1987, 10: 45-56.
11. Hauri PJ. Sleep hygiene, relaxation therapy, and cognitive interventions. In: Hauri PJ, ed. Case studies in insomnia. New York: Plenum Medical Book, 1991: 65-84.
12. Murtagh DRR, Greenwood KM. Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol*, 1995, 63: 79-89.
13. Espie CA, Inglis SJ, Tessler S, Harvey L. The clinical effectiveness of cognitive behaviour therapy for chronic insomnia: implementation and evaluation of a sleep clinic in general medical practice. *Behav Res Ther*, 2001, 39: 4-60.
14. Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, Marsh GR, Quillian RE. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285: 1856-64.
15. Turner RM, Ascher LM. Therapist factor in the treatment of insomnia. *Behav Res Ther*, 1982, 20: 33-40.
16. Morgan K, Dixon S, Mather N, Thompson J, Tomeny M. Psychological treatment for insomnia in the management of long-term hypnotic drug use: a pragmatic randomised controlled trial. *Br J Gen Pract*, 2003, 53: 923-8.
17. Baillargeon L, Demers L, Ladouceur R. Stimulus-control: nonpharmacologic treatment for insomnia. *Can Fam Physician*, 1998, 44: 73-9.
18. Edinger JD, Sampson WS. A primary care «friendly» cognitive behavioral insomnia therapy. *Sleep*, 2003, 26: 177-82.
19. Riedel BW, Lichstein KL, Dwyer WO. Sleep compression and sleep education for older insomniacs: self-help versus therapist guidance. *Psychol Aging*, 1995, 10: 54-63.
20. Mimeault V, Morin CM. Self-help treatment for insomnia: bibliotherapy with and without professional guidance. *J Consult Clin Psychol*, 1999, 67: 511-9.
21. Meoli AL, Rosen CL, Kristo D, et al. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. *J Clin Sleep Med*, 2005, 1: 173-87.
22. Rogers NL, Dinges DF, Kennaway DJ, Dawson D. Potential action of melatonin in insomnia. *Sleep*, 2003, 26: 1058-9.
23. Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CF III, Kupfer DJ. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA*, 1997, 278: 2170-7.
24. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*, 2000, 162: 225-33.
25. Elie R, Ruther E, Farr I, Elilien G, Salinas E. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60: 536-44.
26. Walsh JK, Vogel GW, Scharf M, et al. A five week, polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Sleep Med*, 2000, 1: 41-9.
27. Walsh JK, Pollak CP, Scharf MB, Schweitzer PK, Vogel GW. Lack of residual sedation following middle-of-the-night zaleplon administration in sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropharmacol*, 2000, 23: 17-21.
28. Krystal AD, Walsh JK, Laska E, et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of adults with chronic insomnia. *Sleep*, 2003, 26: 793-9.
29. Walsh JK, Roth T, Randazzo A, et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep*, 2000, 23: 1087-96.
30. Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, Walsh JK. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65: 1128-37.
31. Voshara RC, van Balkom AJ, Zitman FG. Zolpidem is not superior to temazepam with respect to rebound insomnia: a controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004, 14: 301-6.
32. Vogel GW, Morris D. The effects of estazolam on sleep, performance, and memory: a long-term sleep laboratory study of elderly insomniacs. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32: 647-51.
33. Roth T, Roehrs TA. A review of the safety profiles of benzodiazepine hypnotics. *J Clin Psychiatry*, 1991, 52(Suppl): 38-41.
34. Monti JM, Attali P, Monti D, Zipfel A, de la Giclais B, Morselli PL. Zolpidem and rebound insomnia – a double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiatry*, 1994, 27: 166-75.
35. Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol*, 1999, 14: 287-303.
36. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Zinny MA, Shader RI. Effect of gradual withdrawal on the rebound sleep disorder after discontinuation of triazolam. *N Engl J Med*, 1987, 317: 722-8.
37. Scharf MB, Roth T, Vogel GW, Walsh JK. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry*, 1994, 55: 192-9.
38. Rothschild AJ. Disinhibition, amnesic reactions, and other adverse reactions secondary to triazolam: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*, 1992, 53(Suppl): 69-79.
39. Roth T, Hartse KM, Saab PG, Piccione PM, Kramer M. The effects of flurazepam, lorazepam, and triazolam on sleep and memory. *Psychopharmacology (Berl)*, 1980, 70: 231-7.
40. Canaday BR. Amnesia possibly associated with zolpidem administration. *Pharmacotherapy*, 1996, 16: 687-9.
41. Morgenthaler TI, Silber MH. Amnesic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Med*, 2002, 3: 323-7.
42. Mendelson WB. Clinical distinctions between long-acting and short-acting benzodiazepines. *J Clin Psychiatry*, 1992, 53(Suppl): 4-7.
43. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999, 281: 991-9.
44. Walsh JK, Schweitzer PK. Ten-year trends in the pharmacological treatment of insomnia. *Sleep*, 1999, 22: 371-5.
45. Kaynak H, Kaynak D, Gozukirmizi E, Guilleminault C. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med*, 2004, 5: 15-20.
46. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry*, 1994, 151: 1069-72.
47. Walsh JK, Erman M, Erwin CW, et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone in DSM-III-R primary insomnia. *Hum Psycho pharmacol*, 1998, 13: 191-8.
48. Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62: 453-63.
49. Aslan S, Isik E, Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. *Sleep*, 2002, 25: 677-9.
50. Hausser-Hauw et al. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of Doxylamine versus triazolam treatment in persistent sleep-onset insomnia. *Sepp Hop Paris*, 1995, 71: no 23-24, 742-750.
51. Practice Parameters for the Psychological and Behavioral Treatment of Insomnia: An Update. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep*, 2006, 29: 650-9.

И.Н. АГАМАМЕДОВА, к.м.н., Т.Е. НИКИТИНА, к.м.н.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского

ТОФИЗОПАМ:

ТЕРАПИЯ ТРЕВОГИ У ПАЦИЕНТОВ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В работе описан опыт применения тофизопама в терапии тревожных расстройств у пациентов неврологического профиля реабилитационного стационара. Было обследовано 45 больных с хронической вертебро-базиллярной недостаточностью, последствиями перенесенного ишемического инсульта, поражениями межпозвоночных дисков и дорсопатиями позвоночника. Структура психических расстройств определялась наличием генерализованного тревожного расстройства, органического тревожного расстройства, эмоционально лабильного расстройства по МКБ-10. Психологическая проблематика, характеризующая этих пациентов, была связана с болью и нарушением подвижности, общим соматическим состоянием, а также ситуациями, обусловленными фактом хронического заболевания и его психосоциальными последствиями. С использованием психометрических шкал CGI, HADS и Шкалы тревоги Спилбергера – Ханина показана эффективность тофизопама в отношении реактивной тревоги, обусловленной внешними факторами, а также его хорошая переносимость, безопасность и отсутствие негативного влияния на когнитивную сферу. Сделан вывод о целесообразности применения тофизопама в реабилитации неврологических больных, в особенности пациентов с вертебро-базиллярной недостаточностью.

Ключевые слова: тофизопам, неврологические заболевания, реактивная тревога, психовегетативные нарушения, когнитивная сфера.

I.N. AGAMAMEDOVA, PhD in medicine, T.E. NIKITINA, PhD in medicine

Moscow Scientific and Research Psychiatry Institute – a branch of Serbsky Federal Medical Research Psychiatry and Narcology Center
TOFISOPAM: ANXIETY THERAPY IN NEUROLOGIC PROFILE PATIENTS

The article deals with the experience of tofisopam application in therapy of anxiety disorders in neurologic profile patients of the rehabilitation inpatient therapy. 45 patients with chronic vertebra-basilar insufficiency, consequences of the ischemic stroke, intervertebral discs lesions and spinal column dorsopathies were examined. The structure of psychic disorders was determined by the presence of the generalized anxiety disorder, organic anxiety disorder, emotionally instable disorder by ICD-10. The physiologic problem characterizing these patients was related to pain and mobility disturbance, general somatic state as well as situations preconditioned by a fact of chronic disease and its psychosocial consequences. The effectiveness of tofisopam is shown with use of psychometric scales CGI, HADS and Spielberg-Khanin Anxiety Scale with respect to reactive anxiety preconditioned by external factors as well as its good tolerability, safety and lack of negative effect on the cognitive sphere. A conclusion about the expediency of tofisopam for rehabilitation of neurologic patients is made, especially patients with vertebra-basilar insufficiency.

Keywords: tofisopam, neurologic diseases, reactive anxiety, psychovegetative disturbances, cognitive sphere.

Тревога является неотъемлемой составляющей клинической картины различных неврологических заболеваний, служит важнейшим источником дискомфорта и в наибольшей степени определяет уровень психосоциальной дезадаптации. Длительное существование тревожного расстройства обуславливает развитие депрессии и ухудшает прогноз соматических заболеваний, в связи с чем противотревожные препараты представляют собой одну из наиболее востребованных в клинической практике групп психофармакологических средств.

В соматической практике активно применяется т. н. «дневной» транквилизатор тофизопам (Грандаксин), относящийся к категории атипичных производных бензодиазепина. Он оказывает анксиолитическое действие, не сопровождающееся седативным, мио-релаксирующим и противосудорожным эффектом. В терапевтических дозах указанный препарат не потенцирует действие алкоголя и практически не вызывает развитие физической, психической зависимости и синдрома отмены. Он обладает умеренной стимулирующей активностью, является психовегетативным регулятором, устраняет различные формы вегетативных нарушений, период полувыведения его составляет 6–8 ч [3, 5]. Отмеченные фармакологические

особенности тофизопама объясняются его химическим строением. Расположение атомов азота в бензодиазепиновом кольце молекулы данного препарата (2,3-бензодиазепин) отличает его от химической структуры классических бензодиазепинов (1,4-бензодиазепины). Причем, по имеющимся данным, ни тофизопам, ни его метаболиты непосредственно не взаимодействуют с бензодиазепиновыми рецепторами в ГАМК-рецепторных комплексах [10]. Однако тофизопам увеличивает связывание других бензодиазепинов с их рецепторами в мозге [15]. Атипичный характер его действия может быть также объяснен целым рядом обстоятельств. Среди них – специфическая локализация эффектов в области базальных ганглиев [12], влияние на механизмы висцеральной регуляции, модулирующее действие на дофаминовую систему мозга [13], а также селективное ингибирование изоферментов фосфодиэстеразы 2-, 4- и 10-го типов, которые присутствуют в тканях мозга [9]. Кроме этого, тофизопам влияет на периферические ГАМК-рецепторные комплексы и факторы иммунитета [14].

Основанием для данного исследования являлась высокая распространенность тревожных расстройств у соматических больных, их неблагоприятное влияние на течение

Таблица. Изменение средних (медиан) показателей РТ и ЛТ по ШРЛТ в процессе лечения тофизопамом

Показатель	До лечения	После лечения	Достоверность различий (тест сопряженных пар Вилкоксона)
Сумма баллов по шкале реактивной тревоги	37,8 (38,0)	28,9 (28,0)	$p < 0,01$
Сумма баллов по шкале личностной тревоги	32,4 (32,0)	30,0 (29,0)	$p > 0,1$

ряда неврологических заболеваний, в частности на последствия цереброваскулярных болезней и болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани. Эффективное лечение и обучение таких больных предполагает быстрое купирование тревоги и вегетативных нарушений при сохранении необходимого уровня их когнитивного функционирования [4, 6]. Ряд клинических исследований показывает, что тофизопам соответствует данным требованиям [1, 8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа осуществлялась на базе Московского центра реабилитации больных с нарушениями функций опорно-двигательного аппарата и нервной системы (в настоящее время филиал №3 МНПЦ МРВСМ). Лечение тофизопамом было назначено 45 больным с хронической вертебро-базилярной недостаточностью, последствиями перенесенного ишемического инсульта, поражениями межпозвоночных дисков и дорсопатиями позвоночника. Из них 28 – женщины, 17 – мужчин, средний возраст пациентов – $56,9 \pm 11,5$ лет. Критериями включения были: наличие генерализованного тревожного расстройства, органического тревожного расстройства, эмоционально лабильного расстройства по МКБ-10. В исследование не включались пациенты с депрессивными расстройствами (по заключению психиатра) и с противопоказаниями к приему тофизопамом по инструкции к применению.

Тофизопам назначали в средних терапевтических дозах – по 50 мг 3 р/сут в течение 4 нед. лечения в стационаре. Эффективность противотревожной терапии оценивалась по динамике реактивной и личностной тревоги Шкалы Спилбергера – Ханина (ШРЛТ) [7], Госпитальной шкалы тревоги – HADS [16], а также по Шкале общего клинического впечатления – CGI-I [11]. ШРЛТ и HADS предлагались пациентам два раза: при первичном обращении и после завершения курса лечения в стационаре. Для оценки когнитивных функций использовали тест с запоминанием 10 слов.

Статистическая обработка материала производилась с использованием методов описательной статистики, а также методов непараметрической статистики (оценка различия частот по критерию хи-квадрат, сравнение нескольких независимых групп с помощью критерия Крускала – Уоллиса, сравнение связанных пар по методу Вилкоксона). Статистическая достоверность устанавливалась на уровне $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возникновение или обострение психических нарушений у обследованных больных было сопряжено с различной психологической проблематикой, что находило отражение в характере предъявляемых жалоб. Это позволило выделить три группы пациентов. В первую группу вошли пациенты, у которых ведущие психологические жалобы отражали боль и нарушение подвижности (14 чел.). Чаще всего это были пациенты с поражениями межпозвоночных дисков и дорсопатиями позвоночника. Во второй группе определяющее значение имели жалобы на общее соматическое состояние, которые были обусловлены психовегетативной симптоматикой (21 чел.). Это были преимущественно больные с хронической вертебро-базилярной недостаточностью. В третьей группе у пациентов преобладали жалобы, обусловленные фактом хронического заболевания, а также его психосоциальными последствиями (10 чел.). Эти больные страдали последствиями перенесенного ишемического инсульта.

Четырехнедельный курс терапии тофизопамом сопровождался выраженным уменьшением психологических симптомов тревоги. У пациентов улучшался сон, пропадало волнение по незначительным поводам, хроническое беспокойство, раздражительность. Снижение психологического компонента тревоги объективно подтверждалось нормализацией баллов реактивной тревоги (РТ) по шкале Спилбергера – Ханина. При этом снижение по подшкале личностной тревоги (ЛТ) не достигало статистически значимого уровня (*табл.*).

Прием тофизопамом положительно влиял и на соматические эквиваленты тревоги, на что указывало значимое снижение среднего балла по шкале CGI (*рис. 1*). Было установлено значимое уменьшение числа жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, что указывало на существенное улучшение самочувствия больных и уменьшение выраженности вегетативных и болевых симптомов. Как следует из *рисунка 1*, наиболее выраженное улучшение отмечалось у пациентов, обеспокоенных психовегетативными нарушениями (80,1% больных этой подгруппы показали выраженное и умеренное улучшение). Несколько хуже поддавались терапии

Рисунок 1. Результаты терапии по шкале CGI в подгруппах больных с различным характером психологических проблем

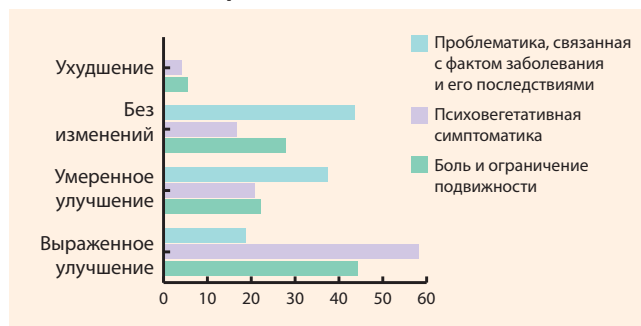
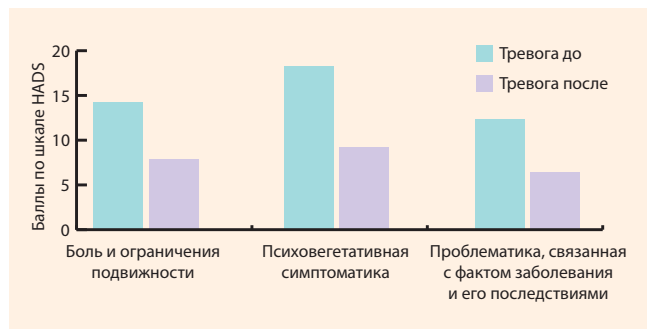


Рисунок 2. Средние баллы тревоги HADS у больных разных подгрупп до и после лечения



состояния, связанные с болью и нарушениями подвижности (у 65,7% больных отмечалось выраженное и умеренное улучшение). Наихудшие результаты показали пациенты, декомпенсация психического состояния у которых была сопряжена с фактом заболевания и его психосоциальными последствиями (лишь 41,8% этих больных дали выраженное и умеренное улучшение). При этом статистический анализ свидетельствует о наличии достоверных статистических различий между указанными подгруппами лишь по частоте выраженного улучшения ($p = 0,05$). По частоте других результатов терапии – умеренного улучшения, отсутствия улучшения и ухудшения состояния – различия между группами прослеживались, но не достигали уровня статистической достоверности.

Изучение динамики состояния больных с помощью шкалы HADS также свидетельствует об улучшении психического состояния больных, уровень тревоги достоверно понизился в каждой из групп. Как следует из рисунка 2, между выделенными группами больных исходно имелись существенные различия ($p = 0,0000$), наиболее высокие показатели тревоги отмечались у больных с преобладанием психовегетативной симптоматики. И нормализация

состояния происходила в разных группах неодинаково – на 42,8, 50,9 и 48,4% ($p = 0,01$). В итоге различия между группами после проведенной терапии продолжали сохраняться ($p = 0,0009$).

Особое внимание в процессе медикаментозной анксиолитической терапии было уделено оценке когнитивных функций с учетом данных о возможности их ухудшения на фоне применения препарата бензодиазепиновой группы. При анализе динамики результатов теста на запоминание 10 слов оказалось, что тофизопам не улучшал, но и не ухудшал скорость запоминания, за исключением небольшого улучшения запоминания при первом прочтении.

Тофизопам показал также хорошую переносимость. Лечение тофизопамом завершили все пациенты. Нежелательные явления наблюдались у двух пациентов (4,4%): затрудненное засыпание, возможно, связанное с приемом препарата и кожный зуд. Полученные данные в целом соответствуют опубликованным работам по изучению этого препарата в неврологической практике [2].

ВЫВОДЫ

1. Терапия тофизопамом тревожных расстройств у неврологических больных (с хронической вертебро-базиллярной недостаточностью, последствиями перенесенного ишемического инсульта, поражениями межпозвоночных дисков и дорсопатиями) эффективно уменьшает выраженность тревожных симптомов. При этом редуцируется реактивная тревога, обусловленная внешними факторами.
2. Тофизопам показывает хорошую переносимость, безопасность и отсутствие негативного влияния на когнитивную сферу, что позволяет использовать его для реабилитации неврологических больных.
3. Наибольшая эффективность тофизопамом отмечается при терапии тревожных состояний у больных с вертебро-базиллярной недостаточностью.



ЛИТЕРАТУРА

1. Грибачева И.А., Жукова Н.Г. Веретокорректирующее и анксиолитическое действие тофизопамом в пре-климактерическом периоде. *Врач*, 2010, 5: 52-57./Gribacheva I.A., Zhukova N.G. Vegeto-corrective and anxiolytic action of tofisopam in pre-climacteric period. *Vrach*, 2010, 5:52-57.
2. Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (мульти-центровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии*, 2009, 9: 44-48./Dyukova G.M., Saxonova E.V., Golubev V.L. Grandaxin in neurologic practice (multi-center study). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii*, 2009, 9: 44-48.
3. Инструкция по медицинскому применению Грандаксина [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://medi.ru/doc/a02102.htm>>Грандаксин – Инструкция (MEDI.RU)/Patient Information Leaflet for Grandaxin [Electronic Resource]. Access regime: <http://medi.ru/doc/a02102.htm>>Grandaxin – Patient Information Leaflet (MEDI.RU)
4. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (Дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 224 с./Kadykov A.S., Manvelov L.S., Shakhparonova N.V. Chronic vascular brain diseases (Dyscirculatory encephalopathy). М.: GEOTAR-Media, 2006. 224 p.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15 изд., перераб., испр. и доп. М.: «Новая Волна», 2006. 1206 с./Mashkovsky M.D. Medicinal agents. 15th ed., revised and enlarged. М.: Novaya Volna, 2006, 1206 p.
6. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2008. 12 с./Parfenov V.A. Dyscirculatory encephalopathy. М., 2008. 12 p.
7. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Spielberger. ЛНИИЕУЛ. Л., 1976./Khanin Y.L. Short instruction to application of the reactive and personal anxiety scale of C.D. Spielberger.
8. Ярыгин Н.В., Никулин В.В., Лукутина А.И. Опыт применения Грандаксина в коррекции предэкзаменационного стресса у студентов высших учебных заведений. *Фарматека*, 2005, 108(13): 139-142./Yarygin N.V., Nikulin V.V., Lukutina A.I. Experience of Grandaxin application in correction of pre-examination stress in students of higher educational institutions. *Farmateka*, 2005, 108 (13): 139-142.
9. Bernard P, Duffresne-Favetta C, Favetta P, Do Q-T, Himbert F, Zubrzycki S, Scior T. Application of Drug Repositioning Strategy to TOFISOPAM. *Current Medicinal Chemistry*, 2008, 15: 3196-3203.
10. Goldberg HL, Finnerty RJ. Comparative efficacy of tofisopam and placebo. *Am J Psychiatry*, 1979, 2(136): 196-199.
11. Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, 1976.
12. Horvath EJ, Horvath K, Hamori T, Fekete MIK, Solyom S, Palkovits M. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia. *Progress in Neurobiology*, 2000, 60: 309-342.
13. Hovi-Viander M, Kanto J. Tofisopam and midazolam: differences in clinical effects and in changes of CSF monoamine metabolites. *Br J Clin Pharmacol*, 1985, 20: 492-496.
14. Kalashnikov SV, Kalashnikova EA, Kokarovtseva SN. Immunomodulating effects of tofisopam (Grandaxin) and diazepam in vitro. *Mediators Inflamm*, 2002, 11: 53-59.
15. Pellow S, File SE. Is Tofisopam an Atypical Anxiolytic? *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 1986, 10: 221-227.
16. Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. *ActaPsychiatr Scand*, 1983, 67: 361-370.



Грандаксин®

Таблетки 50 мг №20 и №60

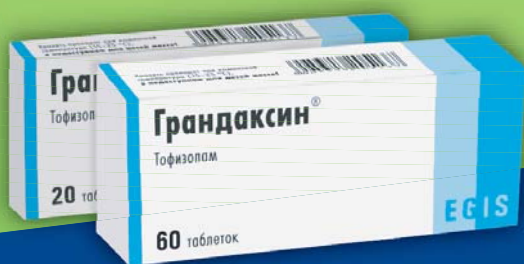
ТОФИЗОПАМ

ДНЕВНОЙ АНКСИОЛИТИК И ВЕГЕТОКОРРЕКТОР

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ГРАНДАКСИН® (тофизопам)

Форма выпуска. Таблетки 50 мг, по 20 и 60 таблеток в пачке. **Показания к применению.** Неврозы и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями); реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами; расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство); климактерический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами); предменструальный синдром; кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами); алкогольный абстинентный синдром; миастения, миопатии, неврогенные мышечные атрофии и другие патологические состояния со вторичными невротическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием. **Способ применения и дозы.** Взрослым назначают по 50–100 мг (1–2 табл.) 1–3 раза в день. При нерегулярном применении можно принять 1–2 таблетки. Максимальная суточная доза 300 мг. Больным пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью суточную дозу снижают примерно в 2 раза. **Противопоказания.** Состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью или выраженной депрессией; декомпенсированная дыхательная недостаточность; I триместр беременности и период кормления грудью; синдром остановки дыхания во сне. **С осторожностью.** Декомпенсированный хронический респираторный дистресс, острая дыхательная недостаточность в анамнезе, закрытоугольная глаукома, эпилепсия, органические поражения головного мозга. **Побочные эффекты.** Желудочно-кишечный тракт: снижение аппетита, запор, повышенное отделение газов, тошнота, сухость во рту. ЦНС: могут наблюдаться головная боль, бессонница, повышенная раздражимость, возбуждение, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, могут возникать судорожные припадки у больных эпилепсией. Аллергические реакции: экзантема, скарлатиноподобная экзантема, зуд. Опорно-двигательный аппарат: напряжение мышц, боль в мышцах. Дыхательная система: угнетение дыхания. **Рег. номер.** П N013243/01-160911 **ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**

Реклама



ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС».

Представительство в России. 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

АМАНТАДИНЫ:

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В статье описывается зарубежный и отечественный опыт применения амантадина и препарата ПК-Мерц при болезни Паркинсона в качестве монотерапии и комплексного лечения. Приводятся данные основных плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности препаратов данной группы.

Ключевые слова: ПК-Мерц, амантадин, болезнь Паркинсона, экстрапирамидные расстройства

A.A. PILIPOVICH, PhD in medicine, V.L. GOLUBEV, MD, Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
AMANTADINES: EXPERIENCE OF APPLICATION FOR PARKINSON DISEASE

The article provides the foreign and domestic experience of amantadine application and PK-Merz use for Parkinson disease as monotherapy and within complex therapy. Data of major placebo-controlled effectiveness and safety studies of drugs of this groups are provided PK.

Keywords: PK-Merz, amantadine, Parkinson disease, extrapyramidal disorders.

На протяжении многих десятилетий леводопа (L-ДОФА) остается золотым стандартом лечения болезни Паркинсона (БП). Наряду с ее неоспоримой эффективностью, всем известны ее недостатки. Длительная терапия препаратами леводопы осложняется развитием флюктуаций и дискинезий, борьба с которыми оказывается весьма затруднительной. Основными лекарственными средствами, используемыми с этой целью, являются агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы катехол-О-аминотрансферазы (КОМТ) и амантадины.

Амантадин (Симметрел) был синтезирован в 1967 г. как противовирусный препарат и использовался для профилактики гриппа типа А. Впервые результаты исследования амантадина для лечения БП описал R.S. Schwab с соавт. в 1969 г. Его пациентка, страдавшая паркинсонизмом, в течение 5 нед. принимала амантадин (2 раза в день по 100 мг) для предупреждения гриппа. Одновременно она отметила значительное уменьшение гипокинезии, скованности и тремора, которые вновь усилились после отмены препарата [1]. Это наблюдение дало основание для проведения исследования на 163 больных паркинсонизмом, в котором авторы в течение 3–8 мес. изучали действие амантадина (200 мг/д) и обосновали клинические показания к применению препарата на всех стадиях БП [2]. В дальнейшем эффективность амантадина в лечении основных двигательных симптомов паркинсонизма и моторных осложнений была подтверждена многочисленными исследованиями [3–6]. Более 50 лет препарат занимает важное место в терапии БП и до сих пор активно изучается. В настоящее время разрабатываются пролонгированные формы перорального амантадина [7]. Кроме того, имеются данные о применении инъекций амантадина в терапии острой стадии инсульта [8, 9], черепно-мозговой травмы и нарушений сознания [10, 11]. Таким образом, спектр применения амантадина многогранен, что связано с комплексным влиянием на несколько основных медиаторных систем мозга (рис. 1).

Основные механизмы действия амантадина:

- стимуляция выделения дофамина из пресинаптических окончаний,

- стимуляция синтеза дофамина,
- снижение обратного захвата дофамина,
- повышение к нему чувствительности дофаминовых рецепторов,
- блокада глутаматных рецепторов NMDA (N-метил-D-аспаратного) типа,
- мягкое антихолинергическое действие (за счет блокады высвобождения ацетилхолина, опосредованного NMDA-рецепторами),
- противовирусное действие, связанное со способностью блокировать проникновение вируса гриппа А в клетки.

Несмотря на длительное изучение препарата, полной ясности в механизме его действия нет. В частности, существуют исследования, свидетельствующие о том, что антипаркинсонический эффект амантадина может осуществляться без изменения концентрации дофамина и его метаболитов в мозге [12], а также без очевидного повышения его синтеза [13]. Другие нейротрансмиттерные эффекты амантадина включают глутаматергическое, антихолинергическое и серотонинергическое действие. Для терапии паркинсонизма, кроме дофаминергических свойств, особый интерес представляет способность блокировать NMDA-рецепторы. Клинически она реализуется в модуляции моторных осложнений леводопотерапии и, возможно, в нейропротективном действии.

Рисунок 1. Действие амантадина на медиаторные системы мозга



ВЛИЯНИЕ НА БАЗОВЫЕ СИМПТОМЫ ПАРКИНСОНИЗМА

Амантадин оказывает умеренное положительное влияние на гипокинезию и ригидность, в меньшей степени на тремор. Применение препарата (уровень эффективности – В) обоснованно на всех стадиях БП (рис. 2).

На ранних стадиях БП в случае легкой симптоматики возможно применение амантадина в качестве монотерапии. Благоприятная реакция на терапию отмечается примерно у 80% пациентов [14], достигается общее улучшение порядка 20–40% (по сравнению с плацебо). Существует мнение, что эффективность амантадина носит транзиторный характер, однако в данном случае не учитывается прогрессирующий характер заболевания. Показано, что улучшение у ряда пациентов сохраняется довольно продолжительное время (около года и более) [15, 16], и состояние значительно ухудшается после отмены препарата [17]. Еще одним плюсом раннего назначения амантадина является его нейропротективное действие, которое, возможно, в какой-то мере замедляет прогрессирование заболевания. Результаты проспективных исследований показывают, что примерно 90% пациентов, начавших прием амантадина на ранних стадиях БП, впоследствии имели лучшие показатели, чем не применявшие данный препарат [18].

Клиническое руководство по диагностике и лечению БП Национального института здравоохранения Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence) указывает, что амантадин может использоваться в качестве противопаркинсонического препарата на ранних стадиях БП [19].

На развернутых стадиях БП препарат успешно применяется в составе комплексного лечения. Амантадин хорошо сочетается со всеми группами противопаркинсонических средств, действует синергично с леводопой, что дает возможность уменьшить общую суточную дозу последней. Ряд пациентов, у которых монотерапия амантадином на ранней стадии не давала значимого эффекта, отмечали клиническое улучшение при его добавлении к комплексной терапии на развернутых стадиях БП [20]. В ряде исследований показано, что препарат уменьшает тяжесть и сокращает длительность периодов выключения (off-периодов) и приводит к редукции дискинезий пика дозы у большей части пациентов [20, 21]. Тем не менее влияние препарата на разные виды дискинезий может оказаться неоднозначным и должно рассматриваться индивидуально для каждого пациента.

ВЛИЯНИЕ НА МОТОРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ ЛЕВОДОПОЙ

К моторным осложнениям леводопотерапии относятся появления феномена истощения дозы, периодов включения-выключения и дискинезии. Леводопа-индуцированные дискинезии – это непроизвольные движения, возникающие на фоне длительного (2–5 лет) приема леводопы у 30–40% пациентов. Могут возникать любые гиперкинезы, но наиболее распространенным видом в данном случае является хорей.

Рисунок 2. Назначение амантадина на разных стадиях БП



Легкие гиперкинезы зачастую не замечаются пациентами, но тяжелые дискинезии сильно снижают качество жизни пациента и плохо поддаются терапии. Применяется нейрохирургическое и медикаментозное лечение. Нейрохирургическое лечение (глубокая стимуляция базальных ганглиев) может дать хорошие результаты, однако используется редко в связи с множеством противопоказаний к проведению, побочными эффектами и высокой стоимостью. Снижение доз леводопы в ряде случаев приводит к уменьшению дискинезий, но усугубляет симптомы паркинсонизма. В качестве препарата, способного уменьшить леводопа-индуцированные дискинезии, рекомендуется амантадин [19].

Антидискинетическое действие амантадина до сих пор изучается. С одной стороны, его эффективность была продемонстрирована в ряде доклинических исследованиях на животных моделях [22, 23], затем в открытых [24] и двойных слепых клинических исследованиях развернутых стадий БП [25]. Были получены следующие результаты:

- Прием амантадина (300 мг/д) уменьшал выраженность дискинезий у 60–70% пациентов [26].
- Редукция выраженности дискинезий на 20–50% при применении амантадина (200–300 мг/д) по сравнению с плацебо [27, 28].
- Эффект появлялся через несколько дней-недель после начала орального приема амантадина;
- Внутривенное введение вызывало более быструю редукцию дискинезий [29].
- Длительность клинического улучшения при пероральном приеме 300 мг/д достигала 8 месяцев [30].
- Отмена амантадина у пациентов с дискинезиями вызывала значительное усугубление последних [31].

С другой стороны, данные метаанализа трех плацебо-контролируемых исследований (53 пациентов) не смогли полностью подтвердить эффективность применения амантадина для лечения дискинезий, индуцированных леводопой [32]. То есть доказательная база в отношении эффективности амантадина при леводопа-индуцированных дискинезиях еще не достаточна. Также недостаточно доказательств эффективности амантадина в предупреждении возникновения и уменьшения выраженности двигательных флюктуаций [31].

Патофизиологические механизмы возникновения дискинезий сложны и до конца не изучены. Считается, что их появление связано с утратой nigrostriарных терминалей

в сочетании с длительной пульсовой стимуляцией дофаминовых рецепторов [33]. Предполагается влияние и других нейромедиаторных систем (адренергических, серотонинергических, опиоидных, и т. д.), в частности доказано участие глутаматергической системы. Исследования показывают, что развитие леводопа-индуцированных моторных осложнений связано с повышенным фосфорилированием NMDA-рецепторов срединных шипиковых нейронов стриатума [34]. Протеиновое фосфорилирование является одним из главных регуляторных механизмов NMDA-рецепторов и его усиление ведет к повышению синаптической активности. В результате входящие кортико-стриарные глутаматергические влияния усиливаются, далее изменяются исходящие стриарные ГАМКергические влияния, что, в свою очередь, ведет к экспрессии двигательных реакций [35].

Амантадин в терапевтических дозах действует как неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов и, положительно оказывает свой антидискинетический эффект путем нормализации глутаматергической гиперфункции на уровне стриатума. Другие свойства амантадина, такие как повышение чувствительности рецепторов к дофамину, увеличение его количества в синаптической щели, антихолинергический эффект, неоднозначно влияют на дискинезию и могут их усилить [36].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА

Имеются клинические данные о потенциальном нейропротективном эффекте амантадина. Например, в группе больных с БП (250 человек), получавших амантадин, выживаемость была достоверно выше, чем в группе больных, которые не получали этот препарат (586 человек). Более длительную выживаемость авторы исследования объясняют нейропротективным эффектом [37]. Предполагаемые нейропротекторные возможности амантадина связывают с подавлением глутаматной эксайтотоксичности, которая опосредована постоянной активацией NMDA-рецепторов, приводящей к открытию ионных каналов и избыточному притоку кальция внутрь клетки. Далее запускается каскад клеточных реакций с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур. Блокада NMDA-рецепторов в экспериментальных условиях приводила к уменьшению эксайтотоксического эффекта [38]. В клеточных культурах в дофаминергических нейронах черной субстанции, предварительно обработанных 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (токсин для черной субстанции, используемый в животных моделях) антагонисты глутамата оказывали нейропротективный эффект [39]. Проверить этот эффект на пациентах с БП пока не позволяют научные технологии. Предполагается, что при БП блокада глутаматных NMDA-рецепторов снижает чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум (развивающееся на фоне недостаточности допамина). Амантадин угнетает NMDA-рецепторы нейронов черной субстанции, уменьшает поступление в них Ca^{2+} , т. е. снижает вероятность их гибели.

Феномен глутаматной эксайтотоксичности – универсальный механизм гибели клеток, характерный для ней-

родегенеративных, травматических и сосудистых поражений головного мозга. В связи с этим применение амантадина не ограничено БП. Блокаторы глутаматных рецепторов используют в комплексной терапии симптоматического и атипичного паркинсонизма, церебральной ишемии, посттравматических поражениях мозга и нейролептического злокачественного синдрома.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В целом амантадин хорошо переносится и имеет благоприятный профиль нежелательных явлений (табл. 1). Серьезные побочные эффекты при применении амантадина возникают очень редко и в большинстве случаев не требуют отмены препарата [25, 40, 41].

Наиболее частыми побочными эффектами считаются сетчатое ливедо и отеки ног. Ливедо представляет собой изменение окраски кожи на пестрый голубовато-красный цвет, бледнеющий при надавливании. Оно чаще встречается у женщин, обычно появляется на нижних конечностях через несколько недель терапии. Дефект носит исключительно косметический характер, биопсия кожи при этом не отличается от нормы. Отеки ног также относятся к идиосинкразиям, как и ливедо. Их возникновение не связано с почечной или сердечной недостаточностью, оно, скорее, объясняется перераспределением жидкости, нежели депонированием ее излишков. Появление сетчатого ливедо и отеков далеко не всегда требуют отмены препарата. Специфического лечения ливедо не существует. Если отеки ног доставляют дискомфорт, возможно назначение диуретиков, хотя их эффективность в данном вопросе не определена. Обычно отеки проходят самостоятельно в течение нескольких недель после отмены препарата. Изредка состояние может осложняться изъязвлением и периферической полиневропатией. В таком случае необходимо отменить препарат и провести диагностический поиск в отношении сопутствующих заболеваний (почечной и сердечной недостаточности, аутоиммунных заболеваний, васкулитов, тромбоза глубоких вен).

Возможны такие неспецифические явления, как головокружение, бессонница, тревога, депрессия, трудности концентрации внимания.

Амантадин также обладает мягкими холинолитическими свойствами, которые могут провоцировать следующие побочные эффекты: сухость во рту, ортостатическую гипотензию, запоры, диспепсию, задержку мочи. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении амантадина вместе с антихолинергическими препаратами.

Амантадин не рекомендуется при беременности, т. к. обладает несколько большим тератогенным потенциалом, чем другие противопаркинсонические средства [42].

В редких случаях на фоне употребления амантадина возникали бред, психоз, делирий и злокачественный нейролептический синдром. Однако большинство этих случаев обусловлено либо передозировкой препарата, либо происходили на фоне уже имеющихся когнитивных и психотических расстройств. В целом когнитивные побочные эффекты, такие как спутанность и трудности концентрации внимания,

Таблица 1. Побочные действия амантадина

Системы и органы	Симптомы
Нервная система и органов чувств	головокружение, инсомния, тревожность, раздражительность, снижение остроты зрения, возбуждение, тремор, судороги, зрительные галлюцинации
Сердечно-сосудистая система, кровяное давление, гемостаз	развитие или усугубление сердечной недостаточности, тахикардия, ортостатическая гипотензия
Желудочно-кишечный тракт	анорексия, тошнота, сухость во рту, диспепсия
Мочевыделительная система	задержка мочи у больных с гиперплазией предстательной железы, полиурия, никтурия
Кожа	периферические отеки, дерматоз, сетчатое ливедо

более распространены у пациентов с наличием когнитивных расстройств. На поздних стадиях БП склонность к таким нежелательным явлениям усиливается.

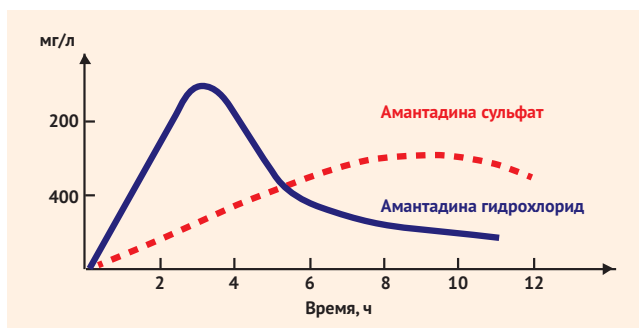
У пациентов с нарушенной функцией почек следует использовать меньшие дозы или избегать употребления амантадина в связи повышенным риском интоксикации. В случае интоксикации амантадином диализ может не дать достаточного эффекта, вероятно, из-за обширного связывания препарата с тканями.

ПК-МЕРЦ – СУЛЬФАТ АМАНТАДИНА

В клинической практике для терапии БП применяются две различные соли амантадина: амантадина сульфат (ПК-Мерц) и амантадина гидрохлорид (мидантан, неомидантан, амантадин и пр.). Амантадина сульфат и гидрохлорид похожи по фармакодинамике, но различаются по фармакокинетике: амантадина сульфат обеспечивает более стабильную концентрацию препарата в плазме (рис. 3) и головном мозге, поэтому считается более эффективным и вызывает меньше побочных эффектов (отеки, бессонница, галлюцинации, спутанность сознания и др.), соответственно, лучше переносится [43]. Тем не менее рекомендуемые в клинической практике дозы таблетированной формы ПК-Мерц составляют максимум 600 мг/сут у пациентов с нормальной печеночной функцией.

Безусловным преимуществом ПК-Мерц является то, что его можно вводить внутривенно. Это единственный из амантадинов, который имеет инфузионную форму выпуска, что делает его незаменимым для лечения осложнений леводопотерапии, акинетического криза (при нарушении глотания), на терминальной стадии БП, когда применение леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов невозможно [44], а также в период вынужденной отмены таблетированных противопаркинсонических средств при хирургических вмешательствах. Эффективность действия внутривенной формы ПК-Мерц была продемонстрирована в целом ряде плацебо-контролируемых исследований:

I. 8 пациентам препарат вводился 10 дней в дозировке 200 мг (500 мл), было получено быстрое и значительное

Рисунок 3. Изменение концентрации амантадина сульфата (ПК-Мерц) и амантадина гидрохлорида в плазме после однократного приема 100 мг препарата (Bundesanzeiger, 1994)

улучшение клинических и психологических показателей. Это улучшение удалось поддерживать в течение 6 мес. последующей пероральной терапии (600 мг/д) [45].

II. 9 пациентов с двигательными флюктуациями и дискинезиями ежедневно получали двухчасовые инфузии ПК-Мерц, было зафиксировано снижение выраженности дискинезий на 50% по сравнению с плацебо, причем уже через 143 мин после начала инфузии выраженность дискинезий уменьшилась на 25% [46].

III. 21 пациент с БП неделю получали инфузии ПК-Мерц, после чего еще в течение двух недель препарат принимался перорально, уже к концу первой недели лечения было отмечено улучшение двигательных функций на 40% (по шкале UPDRS), которое сохранялось при переходе на таблетированный препарат. Средняя продолжительность дискинезий во время проведения инфузий сократилась на 32% (2,5 ч до лечения и 1,7 ч во время инфузий), а к окончанию лечения – на 48% (с 2,5 ч до 1,3 ч). Длительность периодов «выключения» также достоверно уменьшилась (с 6,6 ч до 4,1 ч и 3,1 ч соответственно во время инфузий и к окончанию терапии) [47].

Наблюдение за акинетическими кризами у 7 пациентов с БП описывает Н.В. Федорова [48]. Больным ежедневно в течение первых 2 нед. проводились внутривенные инфузии 500 мг препарата ПК-Мерц, после чего в течение 4 нед. пациенты принимали препарат перорально (по 200 мг 3 р/день). На фоне лечения наблюдался регресс следующих симптомов: дисфагии (45,5%), постуральной неустойчивости (38,7%), акинезии (37,5%), нарушений психических функций (36,4%), нарушений походки (30%). Эффект терапии появлялся уже после первых двух инфузий. После курса лечения отмечалось значительное увеличение повседневной активности и уменьшилась зависимость от посторонней помощи в быту.

При терапии акинетических кризов рекомендуется в/в вливание 500 мл раствора ПК-Мерц (50–55 кап/мин) в течение 3 ч 7–14 дней. При тяжелых проявлениях делают 2–3 внутривенных вливания в сутки. Если глотание быстро не восстанавливается, то другие дофаминергические препараты вводят через назогастральный зонд. По окончании курса внутривенных вливаний таблетированную форму

назначают в дневной дозе 400–600 мг в течение 4–6 мес. для профилактики повторения криза [49].

За последние десятилетия арсенал фармацевтических препаратов для лечения БП значительно увеличился. Тем не менее препараты группы амантадинов сохраняют свое место в терапии ПБ. Препарат ПК-Мерц используется в качестве мягкого противопаркинсонического средства, главным образом в комплексной терапии на развернутых стадиях БП, и иногда в качестве монотерапии на начальных стадиях для предотвращения преждевременного назначения леводопы. В ряде случаев ПК-Мерц выступает как единственное доступное противопаркинсоническое средство для умень-

шения дискинезий и одновременного улучшения симптомов БП. Крайне важна возможность применения инъекционных форм препарата при акинетическом кризе.

Среди других положительных свойств амантадинов описано улучшение когнитивных функций и снижение риска развития деменции при БП. Есть сообщения об успешном применении амантадинов при лечении резистентных обсессивно-компульсивных расстройств, склонности к азартным играм, навязчивого шопинга, расстройств пищевого поведения. Эти препараты нашли также применение вне рамок БП (тяжелая черепно-мозговая травма, ишемический инсульт, астенция) [50].



ЛИТЕРАТУРА

1. Карабань И.Н., Карабань Н.В., Карасевич Н.В. Блокаторы глутаматных рецепторов (Неомидантан) в патогенетической терапии болезни Паркинсона и других неврологических заболеваний. Методические рекомендации. Киев. 2009. 23 с.
2. Schwab RS, England AC, Poskanzer DC et al. Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease. *JAMA*, 1969, 7: 1168-1170.
3. Silver DE, Sahs AL. Double blind study using amantadine hydrochloride in the therapy of Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc*, 1971, 96: 307-308.
4. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, 1998, 50: 1323-1326.
5. Verhagen Metman L, Del Dotto P, LePoole K et al. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol*, 1999, 56: 1383-1386.
6. Wolf E, Seppi K, Katzschlager R et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010, 25: 1357-1363.
7. Pahwa R, Tanner CM, Hause RA et al. Amantadine Extended Release for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease (EASED Study). *Movement Disorders*, 2015, 6: 788-795.
8. Кривонос О.В., Амосова Н.А., Смоленцева И.Г. Применение антагониста глутаматных NMDA-рецепторов ПК-Мерц в остром периоде инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2009, 4: 72-74.
9. Румянцева С.А., Боневольская Н.Г. Новые направления в патогенетической терапии инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни: журнал для практик. Врачей*, 2006, 4: 29-34.
10. Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A et al. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J. Head Trauma Rehabil.*, 2002, 4: 300-313.
11. Steube D, Gortelmeyer R. The influence of amantadine sulfate on disturbances of arousal after severe traumatic brain injury. *Neurology*, 2000, 6: 307-312.
12. Quack G, Hesselink M, Danysz W, et al. Microdialysis studies with amantadine and memantine on pharmacokinetics and effects on dopamine turnover. *J Neural Transm Suppl*, 1995, 46: 97-105.
13. Maj J, Sowinska H, Baran L. The effect of amantadine on motor activity and catalepsy in rats. *Psychopharmacologia*, 1972, 2: 296-307.
14. Dallos V, Heathfield K, Stone P et al. Use of Amantadine in Parkinson's Disease. Results of a Double-blind Trial. *Br Med J*, 1970, 4: 24-6.
15. Greulich W, Fenger E. Amantadine in Parkinson's disease: pro and contra. *J Neural Transm Suppl*, 1995, 46: 415-421.
16. Butzer JF, Silver DE, Sahs AL. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. *Neurology*, 1975, 7: 603-606.
17. Factor SA, Molho ES. Transient benefit of amantadine in Parkinson's disease: the facts about the myth. *Mov Disord*, 1999, 3: 515-517.
18. Chung JS, Wu AD, Lew MF. Amantadine and Anticholinergics. U.S.A. Copyright 2003 by Marcel Dekker, Inc. ALL Rights Reserved. 18 P.
19. Parkinson's disease Diagnosis and management in primary and secondary care / Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006, 35: 1-45.
20. Fahn S, Isgreen WP. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. *Neurology*, 1975, 25(8): 695-700.
21. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, 1998, 5: 1323-1326.
22. Engber TM, Papa SM, Boldry RC et al. NMDA receptor blockade reverses motor response alterations induced by L-dopa. *NeuroReport*, 1994, 5: 2586-2588.
23. Papa SM, Chase TN. L-dopa induced dyskinesias improved by a glutamate antagonist in parkinsonian monkeys. *Ann Neurol*, 1996, 39: 574-578.
24. Rajput AH, Rajput A, Lang AE, et al. New use for an old drug: amantadine benefits L-dopa-induced dyskinesias. *Mov Disord*, 1998, 13: 851-854.
25. Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G et al. Intravenous Amantadine Improves Levodopa-Induced Dyskinesias: An Acute Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Movement Disorders*, 2001, 16(5): 515-520.
26. Hideyuki Sawada, Tomoko Oeda, Sadako Kuno et al. Amantadine for Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15298.
27. Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*, 2000, 23: 82-85.
28. Luginer E, Wenning GK, Bösch S et al. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2000 Sep, 15(5): 873-878.
29. Haoki FY, Sitar DS. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokin*, 1988, 14: 35-51.
30. Thomas A, Iacono D, Luciano AL et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004 Jan, 75(1): 141-145.
31. Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology*, 2014, 4: 300-307.
32. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 2: CD003467.
33. Obeso J, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M et al. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. *Ann Neurol*, 2000, 47(Suppl 1): 22-34.
34. Dunah AW, Wang Y, Yasuda RP, Kameyama K, Hugnir RL, Wolfe BB, Standaert DG. Alteration in subunit expression, composition, and phosphorylation of striatal N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in a rat 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Mol Pharmacol*, 2000, 57: 342-352.
35. Ciliax BJ, Greenamyre JT, Levey AI. Functional biochemistry and molecular neuropharmacology of the basal ganglia and motor systems. In: Watts RL, Kolter WC, eds. *Movement disorders. Neurological principles and practice*. New York: MacGraw Hill, 1997: 99-116.
36. Hauser RA, Olanow CW. Orobulcal dyskinesia associated with trihexyphenidyl therapy in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1993, 8: 512-514.
37. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's Disease. *Neurology*, 1996, 6: 1551-1556.
38. Blandini F, Porter RH, Greenamyre JT. Glutamate and Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*, 1996, 12(1): 73-94.
39. Turski L, Bressler K, Rettig KJ et al. Protection of substantia nigra from MPP+ neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Nature*, 1991, 349(6308): 414-418.
40. Mehta K, Martin J, Costello I et al. Amantadine Hydrochloride. *British National Formulary*, 2005, 49: 251.
41. Crosby NJ, Deane K, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease (Review). *The Cochrane Collaboration*, 2009: 1-22.
42. Hagell P, Odin P, Vinge E. Pregnancy in Parkinson's disease: a review of the literature and a case report. *Mov Disord*, 1998, 13(1): 34-38.
43. Никонов В.В., Савицкая И.Б. Роль антагонистов глутаматных рецепторов (ПК-Мерц) в лечении повреждений мозга. *Медицина неотложных состояний*, 2012, 5(44).
44. Danielczyk W. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 1995, 46: 399-405.
45. Brenner M, Haass A, Jacobi P, Schmirgk K. Intravenous and oral treatment with amantadine sulfate in Parkinson disease. *Nervenarzt*, 1988, 3: 180-184.
46. Бойко А.Н., Барышева Т.Т., Викина Е.С. и др. Эффективность использования ПК-Мерца при болезни Паркинсона в амбулаторной практике. *Лечение нервных болезней*, 2004, 2: 20.
47. Muller T, Kuhn W, Schulte T et al. Intravenous amantadine sulphate application improves the performance of complex but not simple motor tasks in patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.*, 2003, 339: 2528.
48. Федорова Н.В., Ветохина Т.Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов: Учебно-методическое пособие. М.: РАМПО, 2006, 36 с.
49. Карабань И.Н. Применение блокатора глутаматных рецепторов амантина в неврологии. *Международный неврологический журнал*, 2012, 2(48).
50. Onofri M, Frazzini V, Bonanni L et al. Amantadine and anticholinergic drugs in the management of Parkinson's disease. In: *Parkinson's Disease. Current and Future Therapeutics and Clinical Trials*, Galvez-Jimenez et al. (Ed), Cambridge University Press. 2016, pp. 13-22.

Е.В. ПОПОВА^{1,2}, к.м.н., А.Н. БОЙКО^{1,2}, д.м.н., профессор, М.В. ДАВЫДОВСКАЯ^{1,2}, д.м.н., С.Н. ЗОЛотова¹, Н.В. ХАЧАНОВА^{1,2}, к.м.н., С.Н. ШАРАНОВА¹

¹ Междисциплинарное отделение рассеянного склероза на базе Городской клинической больницы №24 Департамента здравоохранения г. Москвы

² Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

ТЕРИФЛУНОМИД – НОВЫЙ ТАБЛЕТИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕМИТИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (ОБЗОР)

В данном обзоре представлены результаты экспериментальных и клинических исследований нового перорального препарата терифлуноמיד для патогенетического лечения рассеянного склероза (РС). Приведены механизм действия, данные клинических исследований II и III фаз по клинической эффективности, переносимости и безопасности. Обсуждается место терифлуномида в патогенетическом лечении РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, терифлуноמיד.

E.V. POPOVA^{1,2}, PhD in medicine, A.N. BOYKO^{1,2}, MD, Prof., M.V. DAVYDOVSKAYA^{1,2}, MD, S.N. ZOLOTOVA¹, N.V. KHACHANOVA^{1,2}, PhD, S.N. SHARANOVA¹

¹ Interrelational department of disseminated sclerosis on the basis of SBHI Municipal Clinical Hospital No. 24 of Moscow Healthcare Department

² Neurology, neurosurgery and medical genetics department of Pirogov Russian National Research Medical University
TERIFLUNOMIDE - A NEW TABLETED DRUG FOR THERAPY OF REMITTING DISSEMINATED SCLEROSIS (REVIEW)

This review includes results of experimental and clinical studies of new oral drug teriflunomide for pathogenetic treatment of multiple sclerosis (MS). Given the mechanism of action, clinical data of the studies II and III phases of clinical efficacy, tolerability and safety. Discusses the place of teriflunomide in pathogenetic treatment of MS.

Keywords: multiple sclerosis, teriflunomide.

Рассеянный склероз (РС) является хроническим, аутоиммунным заболеванием, при котором поражается центральная нервная система (ЦНС). Впервые данное заболевание было описано в 1986 г. Ж.М. Шарко. Но только в конце прошлого века появились первые препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). К настоящему времени имеется уже достаточно широкий арсенал ПИТРС. Однако большая часть этих препаратов являются инъекционными, что приводит к снижению приверженности терапии у больных РС [28]. В связи с этим продолжается поиск новых препаратов с более удобным применением для повышения приверженности к терапии. Одним из таких препаратов и является терифлуноמיד (Абаджи®).

МЕТАБОЛИЗМ, ФАРМАКОКИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА

Терифлуноמיד является активным метаболитом лефлуномида, который в свою очередь уже достаточно долгое время применяется для лечения другого аутоиммунного заболевания – ревматоидного артрита.

Препарат применяется per os, независимо от приема пищи, и уже через 1–4 часа после первого приема отмечается максимальная концентрация в плазме [1]. Стабилизация концентрации в плазме достигается примерно через 3 месяца приема препарата, что связано с периодом полувыведения, который составляет в среднем 10–12 дней. Терифлуноמיד не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) благодаря тому, что практически полностью связывается с белками плазмы. Препарат метаболизируется путем гидролиза, с минимальным участием CYP450, в связи с чем отмечается низкий потенциал для лекарственного взаимодействия с другими препаратами, метаболизирующимися с помощью CYP9 или CYP3A [1]. Терифлуноמיד выводится из организма в большей степени через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и в меньшей степени через мочевыделительную систему. В ЖКТ препарат подвергается всасыванию через слизистую оболочку тонкого кишечника и впоследствии происходит печеночно-кишечная рециркуляция [2]. При необходимости быстрой элиминации препарата из организма применяют холестирамин или активированный уголь, кото-

рые препятствуют обратному всасыванию препарата слизистой оболочкой кишечника, что приводит к снижению концентрации препарата на 98% уже на 11-й день отмены терапии.

Иммуномодулирующий эффект препарата терифлуноmid реализуется за счет ингибирования дигидрооротат-дигидрогеназы (ДГОДГ), ключевого митохондриального фермента синтеза пиримидина *de novo*, потребность в котором возрастает в быстро делящихся В- и Т-лимфоцитах. Это приводит к замедлению их клонального роста и уменьшению выраженности аутоиммунной воспалительной реакции. В связи с тем, что препарат терифлуноmid блокирует образование пиримидина только через ДГОДГ, который не требуется для гомеостатической пролиферации иммунных клеток, защитные иммунные реакции в отношении инфекционных и онкологических процессов сохраняются [3,4].

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование препарата терифлуноmid в ходе многоцентровых международных клинических исследований в отношении эффективности и безопасности его применения у больных рассеянным склерозом началось в 2003 году. Были проведены сравнения терифлуномида с плацебо и высокодозным бета-интерфероном-1а (ВИФН-1а) [5–9]. В ходе нескольких многоцентровых плацебо-контролируемых международных исследований II фазы была выявлена эффективность и безопасность препарата терифлуноmid, что стало поводом для проведения дальнейших исследований.

В 2011 г. были опубликованы результаты III фазы международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (TEMSO), в ходе которого было рандомизировано 1 088 пациентов (91% с РРС и 9% с ВППС) в группы *терифлуноmid* (в дозировке 7 или 14 мг) и *плацебо* [7]. Применение терифлуномида привело в достоверному по сравнению с плацебо снижению частоты обострений (в группе терифлуномида 14 мг на 31,5%, $p < 0,001$), а также было отмечено достоверное замедление прогрессирования инвалидизации для дозировки 14 мг ($p = 0,03$). Клиническая эффективность была также подтверждена и данными МРТ исследований. В дальнейшем исследование было продолжено с целью перевода пациентов с плацебо на активный препарат (пациенты, исходно рандомизированные в группу плацебо, имели возможность получить терифлуноmid в дозе 7 либо 14 мг). В ходе пролонгированного исследования было отмечено, что ежегодная частота обострений оставалась низкой на протяжении 5 лет во всех группах наблюдения.

Результаты другого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования III фазы TOWER были опубликованы в 2014 г. В данном исследовании приняло участие 1 169 пациентов с ремитирующим РС. В ходе исследования было подтверждено достоверное влияние препарата в обеих дозировках на частоту обострений РС (в группе терифлуномида 14 мг снижение на 36,3%,

$p < 0,001$), а также достоверное замедление прогрессирования необратимой инвалидизации по сравнению с плацебо в группе терифлуномида 14 мг на 31,5% ($p = 0,0042$) [8].

В последующем были опубликованы и результаты исследования III фазы TENERE, где в качестве препарата сравнения был использован высокодозный ВИФН-1а 44 мкг 3 раза в неделю подкожно. В ходе данного исследования не было выявлено различий между группами пациентов по частоте обострений, однако процент пациентов, прекративших терапию, был ниже, а удовлетворенность лечением – выше у больных, получавших терифлуноmid, по сравнению с группой получавших высокодозный ВИФН-1а [9].

Иммуномодулирующий эффект препарата терифлуноmid реализуется за счет ингибирования дигидрооротат-дигидрогеназы – ключевого митохондриального фермента синтеза пиримидина *de novo*, потребность в котором возрастает в быстро делящихся В- и Т-лимфоцитах

ВЛИЯНИЕ ТЕРИФЛУНОМИДА НА АТРОФИЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА

К настоящему времени уже достоверно известно, что с самого начала заболевания при рассеянном склерозе идут не только аутоиммунные воспалительные реакции, но и нейродегенеративный процесс, приводящий к атрофии ткани центральной нервной системы (ЦНС) за счет фокального и диффузного поражения [27, 24]. Ряд исследований показывает, что у пациентов с РС скорость атрофических процессов в головном мозге выше, чем у здоровых лиц, и составляет 0,5–1,0% по сравнению с 0,1–0,3% в год соответственно [24]. Понимание и контроль механизмов нейродегенерации при РС имеет большое значение, т. к. атрофия головного мозга коррелирует с физическим и когнитивным дефицитом [27, 16, 23]. В исследовании TEMSO проводилась оценка скорости атрофических процессов у больных РС. Было выявлено, что в группе терифлуноmid 14 мг по сравнению с группой плацебо достоверно замедляется скорость атрофических процессов через 12 месяцев на 36,9%, а через 24 месяца – на 30,6%, что, в свою очередь, опосредованно влияло и на замедление скорости нарастания инвалидизации.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

В ходе исследований как II фазы, так и III фазы было выявлено, что препарат имеет хороший спектр переносимости [10]. Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне терапии препаратом терифлуноmid были расстройства легкой либо средней степени тяжести со стороны ЖКТ (тошнота и диарея), которые исчезали в течение первых 3 месяцев от начала тера-

пии и не требовали проведения специфического лечения. Также в результате исследований было отмечено более частое транзиторное повышение АЛТ < 3 ВГН в группах терифлуномида, чем в группе плацебо. Данное повышение носило бессимптомный характер и отмечалось в первые 6 месяцев терапии. В дальнейшем показатели нормализовались без прерывания терапии. В то же время частота повышения АЛТ > 3 < 5 ВГН была лишь немного выше в группах терифлуномида, а частота повышения АЛТ > 5 ВГН была равнозначной во всех группах лечения. Прекращение терапии из-за повышения АЛТ встречалось редко и в основном было вызвано требованиями протоколов исследований, согласно которым терапия прекращалась при повышении АЛТ > 3 ВГН [17]. С целью контроля биохимических показателей рекомендован ежемесячный мониторинг в первые 6 месяцев с момента начала терапии, а в последующем – 1 раз в 8 недель.

При анализе данных исследования TEMSO было отмечено, что в 10,3% случаев на фоне приема препарата терифлуноמיד в дозировке 7 мг и в 13,1% случаев – в группе терифлуноמיד 14 мг происходит истончение волосяного покрова. В группе плацебо это НЯ регистрировалось в 3,3% [22]. Схожие данные были получены и в исследовании TOWER [18]. В большинстве случаев истончение волосяного покрова при терапии терифлуноמידом является легким или умеренным (серьезных НЯВЛ не наблюдалось), проявляется на ранних стадиях лечения (в течение 6 месяцев от начала терапии), поддается медикаментозной коррекции и самопроизвольно прекращается у большей части больных РС (85%) на фоне непрерывной терапии препаратом через 3–6 месяцев. И лишь у 0,5–2% пациентов, которые получали терифлуноמיד, истончение волосяного покрова послужило причиной прекращения приема препарата [25].

Терифлуноמיד, оказывая иммуномодулирующий эффект, снижает среднегодовую частоту рецидивов РС, прогрессирование инвалидизации, МРТ-параметры активности, а также скорость атрофии мозга

При более детальном исследовании данного нежелательного явления было выявлено, что истончение волос при применении терифлуномида носит диффузный характер, при котором происходит равномерное истончение волос по всей волосистой части головы. Это характерно для телогеновой алопеции, распространенной причины обратимого выпадения волос, характеризующейся ускоренным выпадением зрелых волос в фазу покоя, а не молодых волос в фазу роста. Различные физиологические стрессы (травмы, заболевания, применение некоторых препаратов) могут вызывать это явление. Истончение волос, связанное с применением терифлуномида, отличается по своему характеру и степени тяжести от выпадения волос при химиотерапии/лучевой

терапии; в последнем случае выпадение волос носит характер анагеновой алопеции и происходит быстрее и более выражено [19, 25].

Важно отметить, что частота злокачественных новообразований и серьезных инфекций была сопоставима в группах терифлуномида и плацебо.

ВОЗМОЖНА ЛИ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ?

Учитывая многогранность патогенеза РС, при появлении каждого нового препарата естественно возникает вопрос: возможна ли комбинированная терапия с другими ПИТРС? К настоящему времени не изучалось применение препарата терифлуноמיד с иммуномодуляторами или иммуносупрессорами, используемыми для лечения РС, в связи с чем комбинированное использование терифлуномида с другими ПИТРС не рекомендуется. Учитывая данные клинических исследований, перевод с инъекционных ПИТРС 1-й линии на терифлуноמיד, а также наоборот, рекомендован без какого-либо периода отмывания.

В отношении ПИТРС 2-й линии, учитывая возможные риски достаточно тяжелых осложнений, рекомендовано выдерживать некоторый интервал. Например, назначение первой дозы препарата терифлуноמיד после последней инфузии препарата натализумаб рекомендовано производить через 2 месяца, что обусловлено возможной одновременной экспозицией 2 препаратов на иммунную систему [12]. Хотя, учитывая возрастающие риски обострений уже к третьему месяцу после отмены натализумаба, в настоящее время вопрос остается открытым для обсуждения. У больных с высокими рисками развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) рекомендовано проведение МРТ-мониторинга в период прекращения терапии препаратом натализумаб на 3-й и 6-й месяцы после начала терапии препаратом терифлуноמיד [13].

Также с целью исключения сочетанного воздействия на иммунную систему после прекращения терапии препаратом финголимод терифлуноמיד рекомендовано назначать не раньше чем через 6 недель, и наоборот [12]. Перед началом терапии препаратом терифлуноמיד необходимо убедиться в том, что уровень лимфоцитов в крови у пациента восстановился до нормальных значений.

ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНОСТЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Терифлуноמיד – основной метаболит лефлуномида, который был одобрен для лечения ревматоидного артрита еще в 1984 г. Проанализировав накопленные данные за большой период времени применения лефлуномида в клинической практике, не было выявлено сигналов, указывающих на тератогенность препарата [17].

На 18 октября 2013 г. в рамках клинических исследований терифлуномида было зарегистрировано 70 беременностей исход которых привел к: 26 новорожденным, 29 медицинским абортam, 13 спонтанным абортam.

На указанный период одна беременность была продолжающейся, исход еще одной беременности оставался неизвестен. Частота спонтанных абортс составила 18,6% на фоне приема терифлуномида и была сопоставима с таковой в общей популяции. Помимо этого, 19 беременностей были зарегистрированы у женщин партнеры, которых принимали препарат терифлуноמיד. Исход этих беременностей привел к 16 новорожденным, 1 медицинскому абортс, 1 спонтанному абортс. Каких-либо структурных или функциональных аномалий у новорожденных выявлено не было [20].

Несмотря на столь оптимистичные данные по исходам беременностей на фоне терапии терифлуноמידом, применение данного препарата не рекомендовано во время беременности, поскольку исследования о потенциальном вреде для плода основываются на данных исследований на животных. В ходе этих исследований были зафиксированы эмбриотоксические и тератогенные эффекты терифлуномида у крыс и кроликов. Стоит, однако, отметить, что терифлуноמיד ингибирует фермент ДГОДГ у крыс сильнее, чем ДГОДГ человека [29], в результате чего его антипролиферативная активность у крыс в 145 раз больше [21]. Это может объяснить, почему схожая плазменная концентрация терифлуномида приводит к тератогенному эффекту у крыс, но не у человека.

Исследований на животных для оценки риска эмбриофетальной токсичности при приеме терифлуномида самцами не проводились. Тем не менее предполагается, что такой риск очень мал – у человека концентрация терифлуномида в организме женщины при экспозиции семени мужчины, принимающего терифлуноמיד, в ≥ 100 раз ниже, чем плазменные концентрации при пероральном приеме терифлуномида 14 мг. Также доклинические данные не выявили влияние терифлуномида на фертильность мужчин или повреждение ДНК.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА, ПРИНИМАЮЩИХ ПРЕПАРАТ ТЕРИФЛУНОМИД

На фоне лечения препаратом терифлуноמיד необходимо использовать эффективные средства контрацепции в период лечения, а также после прекращения терапии до достижения концентрации препарата в плазме не более 0,02 мг/л (обычно этот период составляет 8 месяцев). Женщинам, планирующим беременность, следует рекомендовать воспользоваться процедурой ускоренного выведения препарата для быстрого снижения концентрации терифлуномида в плазме. В случае наступления беременности на фоне приема терифлуномида необходимо срочно информировать об этом лечащего врача для обсуждения всех рисков, связанных с беременностью, и для проведения процедуры активного выведения препарата:

1. пероральный прием препарата холестирамин в дозировке 8 г 3 раза в день в течение 11 дней, при плохой переносимости дозу препарата можно уменьшить до 4 г 3 раза в день;

2. пероральный прием активированного угля 50 г 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 11 дней.

После проведения ускоренной элиминации, если концентрация терифлуномида превышает 0,02 мг/л, рекомендуется повторить процедуру.

МЕСТО ТЕРИФЛУНОМИДА В СПИСКЕ УЖЕ ИСПОЛЗУЕМЫХ ПИТРС

В настоящее время общепризнанной точкой зрения является то, что терапию ПИТРС необходимо начинать как можно раньше с целью минимизации инвалидизации пациентов. Но, учитывая разнообразие препаратов, появившихся к настоящему времени в арсенале практикующего врача, возникает совершенно закономерный вопрос: какой препарат назначить?. Практикующий врач обязательно должен учитывать и специфику течения заболевания у каждого конкретного больного и весь спектр возможной соматической патологии у пациента при выборе того или иного препарата. Совместно с пациентом необходимо стремиться к сохранению высокой приверженности к терапии, для чего применяемый препарат должен быть и эффективен и хорошо переносится пациентом. И, конечно же, путь введения препарата тоже оказывает влияние на терапевтическую комплаентность – применение пероральных форм ПИТРС является более привлекательным для пациента в отличие от инъекционных форм [15]. Терифлуноמיד, оказывая иммуномодулирующий эффект, снижает среднегодовую частоту рецидивов, прогрессирование инвалидизации, МРТ параметры активности, а также скорость атрофии мозга, оставаясь важной опцией лечения пациентов с РРС. Данные расширенных клинических исследований и полученный к настоящему времени опыт из реальной клинической практики по применению терифлуномида позволяют говорить о хорошо изученном профиле безопасности и переносимости препарата, а также подтвердить его долговременную эффективность.

Терапия препаратом терифлуноמיד особенно показана пациентам с рассеянным склерозом, у которых наблюдается клиническая или нейровизуализационная активность заболевания, несмотря на проводимую терапию интерферонами бета и глатирамера ацетатом

В особенности терапия препаратом терифлуноמיד (Абаджио®) может быть показана пациентам с рассеянным склерозом, у которых наблюдается клиническая или нейровизуализационная активность заболевания, несмотря на проводимую терапию интерферонами бета и глатирамера ацетатом. Таким образом, терифлуноמיד может быть предложен, как альтернативный препарат 1-й линии терапии, больным с неполным ответом на терапию ИФН-бета либо глатирамера ацетатом. Неполный ответ на проводимую терапию интерферона-

ми бета и глатирамера ацетатом может быть обусловлен не соблюдением пациентом предписанного режима терапии, вызванного частым инъекционным введением препаратов, постинъекционными местными реакциями, страхом или усталостью от инъекций, а также появлением нейтрализующих антител, снижающих биологическую активность используемых препаратов и т. д.

Опыт работы с препаратом терифлуноmid (Абджио®), а также результаты международных исследований позволяют сделать вывод о том, что Абджио® является эффективным, удобным, таблетированным препаратом с благоприятным профилем безопасности для лечения пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом.



ЛИТЕРАТУРА

- Claussen MKorn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS – Teriflunomide. *Clinical Immunology*. 2012;142(1):49-56. doi:10.1016/j.clim.2011.02.011.
- O'Connor POH. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2013;177. doi:10.2147/tcrm.s30947.
- Bar-Or A. Teriflunomide (Aubagio®) for the treatment of multiple sclerosis. *Experimental Neurology*. 2014;262:57-65. doi:10.1016/j.exp-neurol.2014.06.005.
- Garnock-Jones K. Teriflunomide: A Review of Its Use in Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2013; 27(12): 1103-1123. doi:10.1007/s40263-013-0118-2.
- O'Connor P, Li D, Freedman M et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*. 2006;66(6):894-900. doi:10.1212/01.wnl.0000203121.04509.31.
- Confavreux C, Li D, Freedman M et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(9):1278-1289. doi:10.1177/1352458512436594.
- O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(14):1293-1303. doi:10.1056/nejmoa1014656.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2014;13(3):247-256. doi:10.1016/s1474-4422(13)70308-9.
- Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi L et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;20(6):705-716. doi:10.1177/1352458513507821.
- Comi G, Freedman M, Kappos L et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;5:97-104. doi:10.1016/j.msard.2015.11.006.
- HARRISON SBERGFELD W. Diffuse hair loss: Its triggers and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2009;76(6):361-367. doi:10.3949/ccjm.76a.08080.
- Freedman M. Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: therapeutic utility. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2013;4(5):192-205. doi:10.1177/2040622313492810.
- Dörr JPau F. The Transition From First-Line to Second-Line Therapy in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(6). doi:10.1007/s11940-015-0354-5.
- Kieseier Benamor M. Pregnancy Outcomes Following Maternal and Paternal Exposure to Teriflunomide During Treatment for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology and Therapy*. 2014;3(2):133-138. doi:10.1007/s40120-014-0020-y.
- Utz K, Hoog J, Wentrup A et al. Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2014;7(6):263-275. doi:10.1177/1756285614555335.
- Calabrese, M. et al., 2009. Cortical Lesions and Atrophy Associated With Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*, 66(9), pp.1144–1150.
- Comi, G. et al., 2016. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 5, pp.97–104.
- Confavreux, C. et al., 2014. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 13(3), pp.247–256.
- Harrison, S. & Bergfeld, W., 2009. Diffuse hair loss: Its triggers and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 76(6), pp.361–367.
- Kieseier, B.C. & Benamor, M., 2014. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology and therapy*, 3(2), pp.133–138.
- Knecht, W. et al., 1996. Functional expression of a fragment of human dihydroorotate dehydrogenase by means of the baculovirus expression vector system, and kinetic investigation of the purified recombinant enzyme. *European journal of biochemistry / FEBS*, 240(1), pp.292–301.
- Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8925840>.
- O'connor, P. et al., 2011. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *Chilly Mazarin (H.B., P.T.) – both in France Stockholm (T.P.O.); Sanofi-Aventis N Engl J Med*, 14365(6), pp.1293–303.
- Popescu, V. et al., 2013. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(10), pp.1082–1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23524331>.
- Riley, C. et al., 2012. Clinical applications of imaging disease burden in multiple sclerosis: MRI and advanced imaging techniques. *Expert review of neurotherapeutics*, 12(3), pp.323–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364331>.
- Sartori, A., Carle, D. & Freedman, M.S., 2014. Teriflunomide: a novel oral treatment for relapsing multiple sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(7), pp.1019–1027. Available at: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14656566.2014.902936> <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1517/14656566.2014.902936>.
- Sormani, M.P., Arnold, D.L. & De Stefano, N., 2014. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 75(1), pp.43–49.
- De Stefano, N. et al., 2014. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 28(2), pp.147–156.
- Treadaway, K. et al., 2009. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *Journal of Neurology*, 256(4), pp.568–576.
- Ullrich, A. et al., 2001. Recombinant expression of n-terminal truncated mutants of the membrane bound mouse, rat and human flavoenzyme dihydroorotate dehydrogenase: A versatile tool to rate inhibitor effects? *European Journal of Biochemistry*, 268(6), pp.1861–1868.
- atology Biologics Register. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(9):2896-2904.

Е.В. ПОПОВА^{1,2}, к.м.н., С.Н. ШАРАНОВА¹, А.Н. БОЙКО^{1,2}, д.м.н., профессор

¹ Междоузельное отделение рассеянного склероза на базе Городской клинической больницы №24 Департамента здравоохранения г. Москвы

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ПРОБЛЕМЫ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

За последние 20 лет появился целый ряд препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Однако единого алгоритма ведения пациенток фертильного возраста так и не выработано. С учетом появления новых препаратов с большей эффективностью, но в то же время и с большими рисками патологического воздействия на плод необходимо более детально представлять алгоритм ведения данной категории больных.

Ключевые слова: рассеянный склероз, фертильность

E.V. POPOVA^{1,2}, S.N. SHARANOVA¹, A.N. BOYKO^{1,2}

¹ Moscow inter-area branch of the Multiple Sclerosis (City Clinical Hospital №24)

² Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Rnrnu them. NI Pirogov

TREATMENT PROBLEMS OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS OF CHILDBEARING AGE

There was a whole series of drugs that change the course of multiple sclerosis over the past 20 years. However, a single algorithm of patients of childbearing age has yet been developed. There are new drugs more efficiently, but at the same time with high risk of pathological effects on the fetus, which requires more detail to provide algorithm of this category of patients.

Keywords: multiple sclerosis, fertility.

Рассеянный склероз (РС) – одно из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), развивающееся в молодом возрасте, в основе которого лежит целый ряд механизмов, приводящих к демиелинизации и нейродегенерации, что и способствует появлению неврологического дефицита у пациентов с последующей инвалидизацией. Согласно эпидемиологическим исследованиям, чаще заболевают женщины – соотношение мужчин к женщинам составляет примерно 1:2,5. Учитывая то, что РС дебютирует в фертильном возрасте, одной из актуальных проблем в настоящее время является возможность планирования семьи и ведение беременности у пациенток с РС.

Пациентки с РС при планировании семьи или уже в период беременности консультируются у акушеров-гинекологов и неврологов в отношении ведения беременности, родов, послеродового периода, возможных рисков обострений в период беременности, родов и послеродового периода. Однако и в настоящее время достаточно часто выясняется недостаточное информирование врачей о современном состоянии данного вопроса. Вероятно, это связано с тем, что отсутствует стандартизированный протокол ведения данной категории больных РС. Целью данной публикации и является обобщить современные данные о состоянии проблемы с учетом особенностей применяемой терапии.

ТЕЧЕНИЕ РС В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

К настоящему времени проведено достаточное количество исследований, подтверждающих, что в период беременности отмечается достоверное снижение частоты обострений с максимальным снижением в третьем триместре. Одним из первых и самым крупным таким

исследованием является PRIMS, которое стартовало в 1998 г. [1]. В ходе данной наблюдательной проспективной программы, проводившейся на территории Европы, были проанализированы данные 254 больных РС, у которых было зарегистрировано за период наблюдения 269 беременностей. Было выявлено, что действительно в период беременности вероятность развития обострения достоверно снижается, достигая самых минимальных значений к третьему триместру. Однако уже в первом триместре после родов отмечается увеличение частоты обострений, которая превышает уровень, регистрируемый до наступления беременности. Далее, в период с 6-го по 9-й мес. после родов отмечается затихание воспалительной активности и возвращение к исходным показателям, регистрируемым до беременности. Одним из важных выводов при анализе результатов, полученных в исследовании PRIMS, является то, что высокий уровень обострений до наступления беременности является плохим прогностическим фактором в отношении частоты обострений после родов.

Выявив такие особенности протекания заболевания в период беременности, следует ответить на вопрос, какие же иммунологические реакции происходят в организме беременной женщины, способствующие затиханию данного заболевания?

К настоящему времени полностью патогенез РС еще до конца не изучен и, учитывая то, что по ряду этических и юридических аспектов проведение исследований на беременных пациентках не представляется возможным, возникают определенные трудности в изучении данных механизмов. Но достоверно известно, что в организме беременной женщины происходит ряд иммунологических изменений, направленных на защиту плода от воздействия материнской иммунной системы с целью предотвращения отторжения плода. Так, например, при исследовании суб-

популяций Т-лимфоцитов установлено достоверное снижение числа Т-хелперов, Т-супрессоров при повышенном значении соотношения Т-супрессоры/Т-хелперы, а также В-клеточный ответ и продукция иммуноглобулинов тоже оказываются подавленными. Все это является своеобразной приспособительной реакцией в организме беременной женщины, направленной на сохранение плода.

ПРЕПАРАТЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ РС И БЕРЕМЕННОСТЬ

Начиная с середины 90-х гг. прошлого столетия в практику неврологов начали успешно внедряться препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), предназначенные для снижения частоты обострений и замедления инвалидизации пациентов. И конечно, возникает целый ряд вопросов: как правильно планировать и вести беременность у пациенток с РС, как правильно вести данных больных в послеродовом периоде с учетом ПИТРС?

К настоящему моменту времени самый большой опыт применения мы имеем в отношении препаратов бета-интерферона и глатирамера ацетата, которые применяются в виде инъекций подкожных и внутримышечных. При агрессивном течении заболевания и при неэффективности первой линии инъекционных препаратов ПИТРС применяются препараты натализумаб и финголимод. Однако недавно на территории РФ зарегистрированы еще препараты для патогенетической терапии, такие как терифлуномид, диметилфумарат и алемтузумаб. Учитывая такое разнообразие ПИТРС и отсутствие официального протокола ведения пациенток с РС фертильного возраста, закономерно, что возникают трудности в отношении определения тактики ведения данной категории больных. С одной стороны, мы должны минимизировать риски вероятного тератогенного воздействия на плод, но в тоже время мы должны заботиться и о самой пациентке, стремиться к минимальным рискам обострений заболевания.

В настоящее время ни один ПИТРС не одобрен для применения в период беременности. Данные о влиянии того или иного препарата мы получаем ретроспективно или из специально создаваемых регистров по беременности уже на пострегистрационном этапе внедрения препарата. Поэтому достаточно трудно сформулировать показания для применения того или иного ПИТРС в период беременности. Для облегчения работы с данной категорией больных можно использовать таблицу категории рисков при беременности, разработанную управлением по санитарному надзору продуктов и медикаментов США (FDA) (табл.).

Метилпреднизолон

Метилпреднизолон используется в период обострений в качестве внутривенных капельных инфузий для проведения пульс-терапии. В период беременности риски обострений достоверно ниже, однако случается регистрировать обострения и решать вопрос совместно с акушерами-гинекологами о возможности применения гормональной пульс-терапии. Метилпреднизолон классифицируется по категории С и, согласно данным производителя, в первом триместре беременности его следует назначать только после тщательного анализа пользы-риска. Исследования на животных показали более частое развитие нарушений внутриутробного развития на фоне длительного применения метилпреднизолон. Данных по применению у человека в период беременности к настоящему времени недостаточно. Но известно, что длительный прием высоких доз глюкокортикостероидов в период беременности может привести к развитию надпочечниковой недостаточности плода и так называемому «программированию» метаболических нарушений в последующем [3].

Бета-интерферон

Бета-интерферон достаточно успешно применяется для лечения больных РС уже больше 20 лет во всем мире и относится к первой линии инъекционной терапии РС. На фоне данной терапии отмечается уменьшение частоты обострений в среднем на 30% и замедление темпов прогрессирования инвалидизации у больных РС. Существуют формы для внутримышечного и подкожного введения. Бета-интерферон имеет высокий молекулярный вес, в связи с чем при нормально разви-

Таблица. Категория рисков при беременности согласно классификации FDA [2]

Категория	Описание	Препарат
A	Надлежащие исследования еще не выявили риска неблагоприятного воздействия на плод в первом триместре беременности, и нет данных о риске во втором и третьем последующих триместрах	
B	Исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было	Глатирамера ацетат
C	Исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарства на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск	Бета-интерферон Натализумаб Финголимод Диметилфумарат Метилпреднизолон Алемтузумаб
D	Получены доказательства риска неблагоприятного действия средства на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск	Митоксантрон
N	Данное лекарство еще не классифицировано FDA	
X	Выявлены нарушения развития плода или имеются доказательства риска отрицательного воздействия данного лекарственного средства на плод человека, и, таким образом, риски для плода от данного лекарства превышают возможную пользу для беременной женщины	Терифлуномид

вающейся беременности не проходит через плацентарный барьер [4]. Однако согласно классификации FDA данный препарат относится к категории С в связи с тем, что исследования на животных показали неблагоприятное воздействие на плод, хотя и не выявлено тератогенного эффекта и нет адекватных исследований на беременных. На основании этого существуют рекомендации об отмене препарата за три месяца до наступления планируемой беременности. Но многие специалисты к настоящему времени рекомендуют отменять терапию препаратом бета-интерферон по факту наступления беременности, что является более приемлемым вариантом ведения данной категории больных [5].

Глатирамера ацетат

Данный препарат был зарегистрирован в 1996 г. для лечения больных ремиттирующим РС как инъекционный препарат первой линии. Глатирамера ацетат, как и бета-интерферон, снижает риски обострений примерно на 30% и замедляет прогрессирование неврологического дефицита. Согласно классификации рисков FDA относится к классу В и является самым безопасным в отношении применения во время беременности, хотя и не было проведено соответствующих исследований. Как и у бета-интерферона, молекула глатирамера ацетат обладает высоким молекулярным весом, в связи с чем не должна проходить через плацентарный барьер [6]. К настоящему времени описан ряд наблюдений по применению препарата глатирамера ацетат у беременных пациенток с РС, в ходе которых не было выявлено ни более высокого уровня спонтанных аборт, ни более частых врожденных аномалий плода по сравнению со здоровой популяцией [7]. Согласно официальным рекомендациям необходимо отменять препарат за 3 месяца до наступления беременности, но, так же как и в случае с бета-интерфероном, более целесообразно продолжать прием препарата до наступления беременности с отменой по факту регистрации.

Терифлуноид

На территории РФ в 2015 г. был зарегистрирован препарат терифлуноид для лечения больных ремиттирующим РС. Относится к первой линии ПИТРС. Является таблетированным препаратом, что достаточно удобно в применении при длительном использовании. Терифлуноид является активным метаболитом лефлуномида, который достаточно активно используется в лечении ревматологических заболеваний [8]. Механизм действия препарата опосредован через подавление активности дигидрооротатдигидрогеназы (ключевой митохондриальный фермент, необходимый для синтеза пиримидина), приводящее к блокировке пролиферации лимфоцитов [9]. Снижение частоты обострений отмечается в среднем на 30%. Согласно классификации рисков FDA относится к категории Х, т. к. хотя в исследованиях на животных и не выявлено влияния на фертильность, есть предположения о наличии возможной репродуктивной токсичности. В ходе клинических исследований были

зарегистрированы 83 беременности у пациенток с РС и 22 беременности у партнерш пациентов с РС, которые принимали терифлуноид. Среди беременных пациенток с РС было зафиксировано 29 индуцированных и 12 самопроизвольных абортов, а среди партнерш пациентов с РС – один индуцированный и 2 спонтанных аборта. Каких-либо врожденных пороков развития и отклонений в весе плода при рождении выявлено не было. Но тем не менее, согласно инструкции препарата, пациенткам с РС, планирующим беременность, необходимо отменять терапию препаратом терифлуноид и произвести процедуру ускоренного выведения препарата из организма до снижения концентрации препарата не более 0,02 мг/л (применяются препараты холестерамин или активированный уголь), т. к. препарат характеризуется долгим периодом полувыведения (от 8 мес. до 2 лет). С учетом того, что происходит достаточно быстрое выведение препарата из организма при проведении процедуры ускоренной элиминации, можно ожидать восстановление активности заболевания в период подготовки к беременности. В связи с этим, вероятно, необходимо обсуждение перевода пациентки на другой ПИТРС на период с момента отмены препарата терифлуноид и до наступления беременности.

Диметилфумарат

С ноября 2015 г. разрешен к применению на территории РФ препарат диметилфумарат для перорального применения, который относится к первой линии терапии. Препарат обладает иммуномодулирующим действием, которое реализуется через каскад реакций, приводящих к истощению внутриклеточного глутатиона, а также антиоксидантным и плейотропным действиям [10]. Согласно данным клинических исследований риски обострений на фоне данной терапии снижаются на 50%. По классификации FDA данному препарату присвоена группа риска С. Проведенные на животных исследования не выявили тератогенного эффекта. К настоящему времени опубликованы данные о 56 случаях беременности, зарегистрированных в ходе клинических исследований и 135 случаев беременностей на постмаркетинговом этапе [11, 12]. На постмаркетинговом этапе к настоящему времени известны только 28 исходов беременностей, остальные на момент написания данной публикации находятся под наблюдением: 10 нормальных родов, 13 спонтанных абортов и 5 случаев раннего прерывания беременности по желанию пациентки. Процентное соотношение количества рожденных живыми в группе пациенток, принимавших диметилфумарат в период клинического исследования, схоже с показателями группы пациенток, принимавших плацебо (64 и 65% соответственно). Несмотря на это, отмена препарата при планировании беременности должна происходить заблаговременно, хотя это и не указано в инструкции. Особое внимание необходимо обратить на то, что период полувыведения препарата составляет час, и уже через 24 ч в крови пациентов не оказывается ни диметилфумарата, ни его активного метаболита.

Финголимод

Финголимод относится к модуляторам сфингозин-1-фосфатных рецепторов, за счет чего и достигается эффективность в отношении выраженного снижения рисков обострений более чем на 50%. На территории РФ данный препарат зарегистрирован для перорального применения в 2010 г. как препарат второй линии ПИТРС (назначается при неэффективности первой линии). Согласно классификации FDA относится к категории С в связи с тем, что при исследовании у животных проявил свой тератогенный эффект. К настоящему времени опубликованы данные по исходам беременностей в ходе клинических исследований и на постмаркетинговом этапе применения препарата [13, 14]. Частота спонтанных аборт и врожденных аномалий развития плода была сопоставима в целом с данными по общей популяции здоровых женщин. Для сбора более детальной информации ведется международный регистр беременностей на препарате финголимод. Согласно инструкции препарат рекомендуется отменять за 2 месяца до наступления беременности и незамедлительно отменять при наступлении беременности. Однако заблаговременная отмена терапии препаратом повышает риски развития обострений. Существуют публикации, описывающие так называемый «ребаунд-эффект» в плане обострений, который может регистрироваться начиная уже с 4-й недели после прекращения приема препарата финголимод [15]. В связи с этим всем становится очевидным, что данную категорию больных нельзя оставлять без лечения в период планирования беременности. Вероятно, необходимо обсуждать возможность перевода на другой препарат на период подготовки к беременности, отмена которого возможна по факту наступления беременности с минимальными рисками для плода.

Митоксантрон

Митоксантрон относится к группе препаратов цитостатического действия, в основе которого лежит повреждение механизмов синтеза ДНК и репаративных процессов, а также вызывает мутации. Зарегистрирован как препарат второй линии ПИТРС для применения при высокоактивном ремиттирующем РС и при вторично-прогрессирующем РС. Согласно классификации FDA относится к категории D. Необходимо проведение генетического консультирования, если в период использования митоксантрона наступила беременность [16]. В литературе описано 2 случая применения препарата на протяжении всей беременности: в одном случае у новорожденного была зарегистрирована низкая масса тела при рождении и врожденных аномалий не выявлено, а во втором случае зарегистрирована врожденная мальформация с расщелиной неба, микрогнатией и глоссоптозом, что объясняется действием митоксантрона [17, 18]. На основании столь высокой мутагенности данного препарата существуют рекомендации по проведению теста мочи на беременность у пациенток перед каждой инфузией митоксантрона, а при планировании беременности отменять не менее чем за 6 месяцев. Также следует отметить, что это касается и пациентов с РС мужского пола, которые планируют беремен-

ность своих партнерш – необходимо информировать пациентов с РС о возможности криоконсервации спермы перед началом терапии препаратом митоксантрон, а также отменять не менее чем за 6 месяцев до наступления беременности у партнерш. Это связано с тем, что данный препарат негативно сказывается на сперматогенезе.

Натализумаб

Натализумаб является гуманизированным моноклональным антителом к α4-интегрину, зарегистрированным на территории РС в 2010 г. Применяется в виде внутривенных капельных инфузий 1 раз в четыре недели. В основе механизма действия лежит изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера для иммунной системы. Препарат обладает достаточно высокой эффективностью в виде снижения частоты обострений до 70% и относится к препаратам второй линии ПИТРС. По классификации рисков FDA относится к категории С. Согласно современным данным, полученным в ходе лечения препаратом Натализумаб, зарегистрировано более 350 беременностей у пациенток с РС, у которых в течение предшествующих 90 дней до наступления беременности проводилась инфузия препарата [19, 20]. И только в 28 случаях была зарегистрирована какая-либо врожденная патология плода, что не превышает частоту встречаемости в здоровой популяции. Помимо этого, в настоящее время опубликовано около 40 случаев, когда и в период беременности применялось лечение препаратом натализумаб в связи с высокой активностью заболевания, проявляющегося в виде тяжелых обострений с грубым неврологическим дефицитом [21]. Каких-либо повышенных рисков врожденной патологии плода выявлено не было, но после родов в течение первого месяца отмечались гематологические отклонения у новорожденных (что может повышать риски инфекционных осложнений), которые нормализовались к концу первого месяца жизни. В настоящее время общепринятым считается, что отмена терапии должна быть не меньше чем за 1 месяц до наступления беременности, несмотря на то, что нет данных, подтверждающих негативное влияние препарата на плод [22]. Но при отмене препарата мы сталкиваемся с проблемой повышения рисков обострения, поэтому необходимо тщательным образом продумывать тактику ведения данных пациенток.

Алемтузумаб

Алемтузумаб является гуманизированным моноклональным антителом, направленным против гликопротеина CD52, экспрессируемым на поверхности Т- и В-лимфоцитов [23]. Препарат зарегистрирован на территории РФ в 2016 г. в виде внутривенных капельных инфузий. Обладает высокой эффективностью, снижая риски обострений более чем в 70% случаев. Согласно классификации FDA относится к категории С. Известно, что алемтузумаб проникает через плацентарный барьер. Исследования на животных показали, что при использовании в период беременности препарата алемтузумаб существенно возрастают риски внутриутробной гибели плода. В связи с этим пациенткам с РС, применяющим в

качестве патогенетического лечения препарат алемтузумаб, рекомендовано не планировать беременность в течение 4 месяцев после завершения курса терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение индивидуальной тактики ведения пациенток с РС фертильного возраста является достаточно актуальной проблемой. Для препаратов, которые используются длительное время, уже отработан алгоритм ведения при планировании беременности. Так, например, препараты глатирамера ацетат и бета-интерферон отменяются по факту наступления беременности, тем самым пациентки с РС не подвергаются повышению рисков обострений до наступления беременности.

В последние годы регистрируются новые препараты для лечения РС, которые обладают большей эффективностью, имеют более удобный путь введения, что, безусловно, влияет на повышение приверженности к терапии. Но с одной стороны, недостаточное количество наблюдений, а с другой – истинное возможное неблагоприятное влияние на плод заставляют заблаговременно отменять эффективную терапию у больных, планирующих беременность, тем самым повышая риски обострений. Для получения большего количества достоверной информации по воздействию того или иного препарата на течение

беременности и внутриутробное развитие плода необходимо более активно внедрять пострегистрационные регистры беременности, что будет способствовать разработке эффективного алгоритма ведения данной категории больных.

Помимо ведения больных РС фертильного возраста до наступления беременности и в период беременности, существует еще одна проблема, с которой сталкиваются практикующие неврологи, – в какие сроки необходимо восстанавливать терапию после родов. Учитывая накопленные данные, к настоящему моменту становится очевидным, что лечение должно быть восстановлено после родов в кратчайшие сроки, а именно уже в первый месяц после родов, т. к. конкретно в период с 1-го по 3-й мес. риски обострений возрастают и превышают уровень, который наблюдался до беременности [1]. Именно такая тактика будет способствовать снижению рисков обострений в послеродовом периоде, но для этого необходимо как можно доступнее объяснять пациенткам с РС и их родственникам цель раннего прекращения лактации, т. к. не каждая больная после родов стремится как можно раньше закончить лактацию и вернуться на длительную изнуряющую терапию. Таким образом, только адекватный индивидуальный подход в отношении каждой пациентки с РС, планирующей беременность, может способствовать успешной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Vukusic S. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of postpartum relapse. *Brain*, 2004, 127(6): 1353-1360.
- Addis A, Sharabi S and Bonati M. (). Risk Classification Systems for Drug Use During Pregnancy. *Drug Safety*, 2000, 23(3): 245-253.
- Ng P, Lam C, Lee C, Fok T, Chan I, Ma K and Wong E. Changes in serum leptin concentration after corticosteroid treatment in preterm infants. *Acta Paediatrica*, 2007, 91(6): 684-690.
- Houtchens M and Kolb C. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *Journal of Neurology*, 2012, 260(5): 1202-1214.
- Ghezzi A, Annovazzi P, Portaccio E, Cesari E and Amato M. Current recommendations for multiple sclerosis treatment in pregnancy and puerperium. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2013, 9(7): 683-692.
- Fox R, Miller D, Phillips J, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser M, Vigiuetta V and Dawson K. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(12): 1087-1097.
- Fragoso Y. Glatiramer acetate to treat multiple sclerosis during pregnancy and lactation: a safety evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2014, 13(12): 1743-1748.
- Cassina M, Johnson D, Robinson L, Braddock S, Xu R, Jimenez J, Mirrasoul N, Salas E, Luo Y, Jones K and Chambers C. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis & Rheumatism*, 2012, 64(7): 2085-2094.
- Warnke C, Stüve O and Kieseier B. Teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2013, 115: S90-S94.
- Litjens N, Burggraaf J, van Strijen E, van Gulpen C, Mattie H, Schoemaker R, van Dissel J, Thio H and Nibbering P. Pharmacokinetics of oral fumarates in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 58(4): 429-432.
- Fox R, Miller D, Phillips J et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(12): 1087-1097. doi:10.1056/nejmoa1206328.
- Gold R, Phillips J, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N, Thullen T, Valencia P, Oliva L, Novas M, Li J, Sweetser M, Kurukulasuriya N, Vigiuetta V and Fox R. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurology and Therapy*, 2015, 4(2): 93-104.
- Geissbuhler Y, Butzkueven H, Hernandez-Diaz S, Koren G, MacDonald T, Tilson H, Starzyk K, Plana E, Cremer M von Rosenstiel P and Hellwig K. Multinational Gilenya (Fingolimod) Pregnancy Exposure Registry in Multiple Sclerosis: Study Design (P06.189). *Neurology*, 2012, 78(Meeting Abstracts 1): P06.189-P06.189.
- Karlsson G, Francis G, Koren G, Heining P, Zhang X, Cohen J, Kappos L and Collins W. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*, 2014, 82(8): 674-680.
- Alroughani R, Alroughani R, Almulla A, Lamdhade S and Thusu A. (). Severe reactivation of multiple sclerosis after discontinuation of fingolimod: An IRIS-associated phenomenon. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2014, 3(6): 748.
- Hartung H, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey S, Krapf H and Zwingers T. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *The Lancet*, 2002, 360(9350): 2018-2025.
- De Santis M, Straface G, Cavaliere A, Rosati P, Batocchi A and Caruso A. The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy. *NeuroToxicology*, 2007, 28(3): 696-697.
- Hellwig K, Schimrigk S, Chan A, Epplen J and Gold R. (). A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 2011, 307(1-2): 164-165.
- Schneider H, Weber C, Hellwig K, Schroten H and Tenenbaum T. Natalizumab treatment during pregnancy – effects on the neonatal immune system. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2012, 127(1): e1-e4.
- Taylor L, Varghese S, Hogge G, Bloomgren G, Cristiano L, Bozic C, Kooijmans M and Quinn G. Mo1050 Natalizumab use in Patients With Crohn's Disease and Relapsing Multiple Sclerosis: Updated Utilization and Safety Results From the Touch(r) Prescribing Program, the Pregnancy Registry, and the INFORM and TYGRIS Studies. *Gastroenterology*, 2012, 142(5): 581-58.
- Fagius J and Burman J. (). Normal outcome of pregnancy with ongoing treatment with natalizumab. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2014, 129(6): 27-29.
- Coyle P. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2016, 9(3): 198-210.
- Cohen J, Coles A, Arnold D, Confavreux C, Fox E, Hartung H, Havrdova E, Selmaj K, Weiner H, Fisher E, Brinar V, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik B, Lake S, Margolin D, Panzara M and Compston D. (). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 2012, 380(9856): 1819-1828.

Для пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза

ТЕКФИДЕРА – РЕШЕНИЕ НОВОГО УРОВНЯ

- Снижение среднегодовой частоты обострений **на 53%** по сравнению с плацебо*
- Снижение риска прогрессирования инвалидизации **на 38%** по сравнению с плацебо*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ТЕКФИДЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003258 **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Текфидера **ХИМИЧЕСКОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** диметилфумарат
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы кишечнорастворимые **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА** Другие средства для лечения нарушений со стороны нервной системы **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Текфидера показана для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ** Повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** У пациентов: • с исходно низким общим количеством лимфоцитов крови ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$); • с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина $<30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) или печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (отсутствие клинических данных); • с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в стадии выраженного обострения; • при одновременном применении противоопухолевых и иммуносупрессивных препаратов. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** Беременность Препарат Текфидера можно назначать во время беременности только в случае крайней необходимости, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание Неизвестно, проникает ли диметилфумарат или его метаболиты в грудное молоко человека, поэтому нельзя исключить риск для новорожденных детей и младенцев. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Для приема внутрь.** Начальная доза составляет 120 мг 2 раза в день. Через 7 дней дозу рекомендуется увеличить до 240 мг 2 раза в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** У пациентов, получавших лечение препаратом Текфидера, наиболее часто ($\geq 10\%$ пациентов) отмечались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР), как «приливы» крови и НЛР со стороны ЖКТ (в том числе, диарея, тошнота, боль в животе, боль в верхней части живота). Ниже перечислены нежелательные явления, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением Текфидеры: гастроэнтерит, лейкопения, лимфопения, гиперчувствительность, ощущение жжения, «приливы» крови, ощущение жара, сопровождающееся учащенным сердцебиением, диарея, тошнота, боль в верхних отделах живота, боль в животе, рвота, диспепсия, гастрит, желудочно-кишечное расстройство, зуд, сыпь, эритема, протеинурия, ощущение жара, кетонурия, альбуминурия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лейкопения. **ПЕРЕДОЗИРОВКА** О случаях передозировки препарата Текфидера не сообщалось. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Лабораторные показатели Применение препарата Текфидера может сопровождаться снижением общего количества лимфоцитов в крови. До начала лечения следует оценить результаты развернутого клинического анализа крови пациента (включая подсчет числа лимфоцитов, давностью не более 6 мес). Повторную оценку анализа крови (включая подсчет числа лимфоцитов) рекомендуется провести через 6 месяцев, а затем регулярно проводить исследование крови каждые 6–12 месяцев с учетом клинических показаний. Необходимо рассмотреть целесообразность перерыва в приеме препарата Текфидера у пациентов со снижением числа лимфоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, сохраняющимся на протяжении 6 месяцев. Подсчет числа лимфоцитов следует осуществлять регулярно до нормализации показателя. **Инфекции** Частота инфекционных заболеваний, в том числе тяжелого течения, была сопоставима у пациентов, принимавших препарат Текфидера и плацебо, соответственно, 60% или 58%, и 2% или 2%. При развитии у пациента тяжелой инфекции следует рассмотреть необходимость перерыва в лечении препаратом Текфидера. Для решения вопроса о возобновлении лечения следует оценить соотношение пользы и риска для пациента. Пациенты, получающие препарат Текфидера, обязаны информировать врача о возникновении симптомов любой возможной инфекции. Пациентам с тяжелым течением инфекционного заболевания не следует применять препарат Текфидера до их излечения. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ** Влияние на способность управления транспортными средствами и другими механизмами не изучено. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ** При температуре не выше 30 °C в защищенном от света месте. Хранить в производственной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ** Капсулы 120 мг: 4 года. Капсулы 240 мг: 3 года. Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА** По рецепту. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ** Биоген Айдек Лимитед, Великобритания Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4AY, UK **НАПРАВЬТЕ СВОИ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО АДРЕСУ:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2 **КОНТАКТНЫЕ ТЕЛЕФОНЫ:** Тел.: (495) 755-83-57 Факс: 2 495) 755-83-58

Ссылки на литературу:

* Gold R et al. N Engl J Med. 2012;367:1098-1107

(оценивалось снижение риска 3-месячного устойчивого прогрессирования функциональных нарушений по шкале EDSS по сравнению с плацебо)

PHRU/TEC/0416/0002 Рекламa.

 **Текфидера**
(диметилфумарат)

Первый выбор в первой линии

АЛГОРИТМЫ ВЫБОРА НЕСТЕРОИДНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В статье представлены правила выбора нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП). На клиническом примере обострения хронической неспецифической мышечно-скелетной боли в нижней части спины проводится практическая оценка степени риска при назначении НПВП у конкретного больного с учетом сопутствующих заболеваний, а также возраста и вредных привычек пациента. Приведены данные литературы о механизме действия нимесулида, дозировке и длительности терапии.

Ключевые слова: дорсопатия, лечение боли в нижней части спины, НПВП, нимесулид.

E.G. FILATOVA, MD, Prof., Sechenov Moscow State Medical University
ALGORITHMS OF NSAIDS CHOICE FOR PAIN IN THE LOWER BACK: A CASE STUDY

The article presents rules of NSAIDs selection. A practical evaluation of the risk degree at indication of NSAID to a certain patient taking into account concomitant diseases, as well as the age and vicious habits of the patient, is shown within the case study of exacerbation of muscular and skeletal pain. Literature data are provided about the mechanism of action of nimesulide, dosage and duration of therapy.

Keywords: dorsopathy, lower back pain therapy, NSAID, nimesulide.

Боль в нижней части спины (БНС) чаще всего возникает в возрасте от 20 до 50 лет, при этом наиболее выраженная боль наблюдается в возрасте 50–64 лет. Согласно эпидемиологическим данным, от боли в спине страдают 24% мужчин и 32% женщин [1]. У 10–20% пациентов острая боль превращается в хроническую. Таким образом, около трети взрослого населения испытывают БНС, что делает эту проблему чрезвычайно актуальной.

БНС является одной из наиболее частых причин нетрудоспособности, ведет к значительному снижению качества жизни, с этим заболеванием также связаны колоссальные затраты, как прямые, так и непрямые. В США подсчитали, что прямые медицинские расходы на одного пациента с БНС в течение года составляют 8 000 долл., а непрямые колеблются от 7 000 до 25 000 долл. на одного работающего в зависимости от длительности болевого синдрома [3, 4].

На протяжении многих десятилетий идет активный поиск методов эффективного лечения и профилактики рецидивов этой патологии, создаются и внедряются в клиническую практику клинические рекомендации и стандарты лечения больных. Тем не менее приходится признать, что добиться существенных успехов в этом направлении пока не удалось. Число людей, страдающих болью в спине, не уменьшается. Это показывает, в частности, исследование «глобального бремени» болезней в

188 странах мира, результаты которого были опубликованы в 2015 г. По показателю DALYs (disability-adjusted life years) – числу лет жизни, потерянных из-за болезни. Боль в спине занимает первое место среди самых распространенных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, бронхолегочные инфекции, цереброваскулярные заболевания и дорожные травмы [4].

БНС имеют многочисленные причины. На современном этапе общепризнанной является концепция «диагностической триады», в соответствии с которой боли в спине подразделяются на: 1) неспецифические (скелетно-мышечные); 2) специфические, связанные с «серьез-

Самыми распространенными причинами неспецифической боли в нижней части спины являются патология межпозвонковых дисков без компрессии нервных структур, спондилоартроз, дисфункция крестцово-подвздошного сочленения, мышечно-тонический и миофасциальный синдромы

ной патологией» (опухоли, травмы, инфекции и др.); 3) вызванные компрессионной радикулопатией. Наиболее часто (в 85% случаев) в клинической практике встречается неспецифическая (скелетно-мышечная, механическая) боль. В основе диагностики лежит анализ жалоб пациен-

та, данные анамнеза (с учетом «красных флажков») и стандартное неврологическое обследование (для выявления признаков радикулопатии, компрессии корешков конского хвоста, миелопатии), что позволяет исключить потенциально опасные состояния [5–7].

Мышечно-скелетный болевой синдром обусловлен поражением самих позвонков, межпозвонковых дисков, фасеточных суставов, а также связок и мышц позвоночника. Самыми распространенными причинами неспецифической БНС являются патология межпозвонковых дисков без компрессии невралных структур, спондилоартроз (фасет-синдром), дисфункция крестцово-подвздошного сочленения, мышечно-тонический и миофасциальный синдромы. Причем мышечно-тонический и миофасциальный болевые синдромы могут выступать как самостоятельно, так и возникать на фоне дегенеративного процесса в позвоночнике. Специфический болевой синдром обусловлен инфекционными, дисметаболическими, воспалительными, онкологическими причинами. Компрессия невралных структур, на долю которой приходится не более 5% БНС (корешковые болевые синдромы, миелопатия, компрессия конского хвоста и т. д.), возникает в качестве осложнения дегенеративных изменений позвоночника, например корешковый болевой синдром как осложнение грыжи межпозвонкового диска.

Несмотря на то, что специфические боли в спине встречаются относительно редко, настороженность в их адрес должна быть при каждом осмотре. Для этого разработана система «красных флагов» (табл. 1) [8]:

При выявлении вышеуказанных симптомов необходимо проводить дополнительную диагностику, включающую магнитно-резонансную томографию (МРТ), рентгеновскую денситометрию, лабораторные тесты, электромио-

Таблица 1. Система «красных флагов»

Возраст	<ul style="list-style-type: none"> • моложе 18 лет и старше 50 лет
Анамнез	<ul style="list-style-type: none"> • наличие недавней травмы спины; • наличие злокачественного новообразования (даже в случае радикального удаления опухоли); • длительное использование кортикостероидов • наркомания, ВИЧ-инфекция, иммунодефицитное состояние; • плохое самочувствие; • необъяснимая потеря веса
Характер и локализация боли	<ul style="list-style-type: none"> • постоянно прогрессирующая боль, которая не облегчается в покое (немеханическая боль); • боль в грудной клетке; • необычная локализация боли: в промежности, прямой кишке, влагалище; • связь болей с дефекацией, мочеиспусканием, половым сношением
Обследование	<ul style="list-style-type: none"> • лихорадка, симптомы интоксикации; • структурная деформация позвоночника; • неврологические симптомы, указывающие на поражение корешка или спинного мозга

Таблица 2. Факторы, способствующие хронизации БНС, «желтые флаги»

Неправильные представления о боли	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие боли крайне опасно для организма и вызывает в нем необратимые изменения • Движения и активный образ жизни вызывают усиление боли
Неправильное поведение при боли	<ul style="list-style-type: none"> • Избегание активного образа жизни и физической активности
Проблемы на работе или «рентное» отношение к болезни	<ul style="list-style-type: none"> • Неудовлетворенность работой, желание получить выгоду, льготы, инвалидность в связи с болью в спине
Эмоциональные расстройства	<ul style="list-style-type: none"> • Депрессия, повышенная тревожность, стрессовое состояние, отказ от активного образа жизни

графию и др. Целью диагностического поиска является исключение или подтверждение специфической природы заболевания.

Как упоминалось выше, мышечно-скелетные боли возникают при повреждении межпозвонковых дисков, суставов, связок и мышц. Однако ряд исследований показывает, что корреляция между клиническими проявлениями и рентгенологическими признаками дегенерации минимальна или отсутствует [9–14]. Грыжи межпозвонковых дисков являются широко распространенной патологией и выявляются с помощью рентгеновской компьютерной томографии и МРТ, однако течение их зачастую оказывается бессимптомным [11, 15–17]. Кроме того, не отмечено четкой связи между степенью протрузии диска и клиническими проявлениями [18].

В связи с этим наиболее широко используемой моделью для изучения боли в спине сейчас является биопсихосоциальная модель. Она ставит целью охватить все стороны жизни и проблемы пациента. Цель психосоциальной оценки – выявить факторы, которые способствуют хронизации болевого синдрома. Эти факторы могут быть идентифицированы с помощью системы «желтых флагов» (табл. 2) [19].

Тщательный учет факторов хронификации боли у каждого пациента позволяет разработать индивидуальную реабилитационную программу, включающую, наряду с фармакологическими методами, нелекарственную терапию.

В 2010 г. были опубликованы европейские рекомендации по лечению БНС, которые и обобщили вышесказанное. В 2014 г. опубликованы методические рекомендации по диагностике и лечению неспецифической боли в спине Департамента здравоохранения г. Москвы, содержащие похожие рекомендации. При острой БНС диагностические мероприятия предлагается ограничить опросом и физикальным исследованием. Применение инструментальных методов – рентгенографии и МРТ, в отсутствие т. н. «красных флажков» (признаков угрожающего жизни заболевания), в подавляющем большинстве случаев не требуется. В качестве первого шага для терапии БНС предлагается успокоить пациента и рекомендовать

по возможности сохранять обычную физическую активность. Лечение следует проводить по необходимости: на первом месте здесь «простой анальгетик» парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); возможно также применение опиоидов при сильной боли, а также миорелаксантов в качестве дополнения. Представляется важным исключить постельный режим и избегать нагрузочных упражнений [6].

При хронической БНС эксперты не рекомендуют применять физиотерапевтические методы, многие из которых имеют очень слабую «доказательную базу». Согласно рекомендациям здесь показаны короткие курсы фармакотерапии и манипуляций, физические упражнения и когнитивная поведенческая терапия. В качестве адьювантной терапии, наряду с НПВП, целесообразно использование антидепрессантов и у ряда пациентов антиконвульсантов. При отсутствии значимого улучшения после использования этих методов следует перейти к мультидисциплинарной терапии с привлечением специалистов по лечению хронической боли [6, 20].

Таким образом, совершенно очевидно, что НПВП – наиболее популярная группа медикаментов для лечения болевого синдрома. Данная группа используется на практике для лечения острой боли любой интенсивности, т. к. назначение наркотических анальгетиков и трамадола сопряжено в нашей стране с большими административными сложностями. Для терапии хронического болевого синдрома рекомендовано использовать препараты центрального действия. Однако хроническая боль, например неспецифические боли в спине, зачастую имеют волнообразное течение: периоды острой боли чередуются с периодом неполной или полной ремиссии. Во время обострения используются НПВП. Наконец, в патогенезе многих болевых синдромов участвуют смешанные механизмы, где ноцицептивные, нейропатические и дисфункциональные компоненты имеют разную степень выраженности и требуют для лечения комбинации разных препаратов.

В патогенезе многих болевых синдромов участвуют смешанные механизмы, при этом ноцицептивные, нейропатические и дисфункциональные компоненты имеют разную степень выраженности, что требует использования в терапии комбинации разных препаратов

В арсенале врача имеется 25 международных непатентованных наименований НПВП и более 1 000 различных торговых названий. Масштаб применения НПВП можно оценить по уровню продаж – за 2013 г. в нашей стране было реализовано 103 777 084 упаковок этих препаратов [21]. Очевидно, что практический врач испытывает большие сложности при выборе наиболее эффективного и безопасного НПВП для конкретного больного. Далее мы на примере из клинической практики продемонстрируем алгоритм выбора препарата.

Пациент Н.65 лет, пенсионер.

Жалобы на резкие боли в пояснице справа с иррадиацией в правую ногу до колена. Боли носят тянущий характер, усиливаются при ходьбе и несколько уменьшаются в положении лежа и после отдыха.

Из анамнеза заболевания известно, что боли в спине периодически беспокоят пациента на протяжении 15 лет. Настоящее обострение, пятое по счету, возникло 3 дня назад после неловкого движения (поскользнулся на льду). Лечился подручными средствами (мази, согревающие компрессы, растирания) без эффекта.

Наиболее широко используемой моделью для изучения боли в спине сейчас является биопсихосоциальная модель. Цель психосоциальной оценки – выявить факторы, которые способствуют хронизации болевого синдрома

Вредные привычки: курит 1 пачку в день, алкоголь употребляет эпизодически.

Хронические заболевания: язвенная болезнь желудка (последнее обострение 5 лет назад), артериальная гипертензия (получает престариум, кардиомагнил), хронический простатит.

При неврологическом осмотре определяются сколиоз, напряжение и выбухание длинных мышц спины справа, ограничение движений в поясничном отделе из-за боли. Сила мышц в стопе не нарушена, в проксимальных отделах правой ноги силу проверить сложно из-за усиления боли. Рефлекторных и чувствительных нарушений нет, с-м Лассега слабо положителен справа.

Данные параклинических исследований: общий анализ крови и мочи – без патологии. На рентгенограмме поясничного отдела: сколиоз, остеохондроз. Структурных изменений в позвонках не выявлено.

Заключение: люмбалгия (неспецифического характера), обусловленная мышечно-тоническим синдромом.

Если врач устанавливает неспецифическую природу БНС, необходимо объяснить пациенту, что у него нет жизнеугрожающего заболевания и рекомендовать пациенту продолжить обычный активный образ жизни и, по возможности, избегать постельного режима. При острой боли, возникшей впервые или как у нашего пациента при обострении хронического заболевания, наиболее часто применяют НПВП, обладающие хорошим обезболивающим и противовоспалительным действием. При выборе НПВП для конкретного пациента врачу предстоит решить несколько простых, но важных вопросов: 1) какой НПВП назначить; 2) в какой дозировке; 3) на какой срок; 4) с какими адьювантными средствами целесообразно сочетать НПВП.

При выборе наиболее эффективного при БНС НПВП следует помнить, что результаты метаанализа 65 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в котором участвовало более 11 тыс. пациентов, показали отсутствие различий по эффективности, включая сравнение неселективных и селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ-2). Однократный пероральный прием НПВП

Таблица 3. Практическая оценка риска при использовании НПВП

Градация риска	НПВП-гастропатия	Кардиоваскулярные (КВ) катастрофы
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст старше 65 лет при отсутствии других факторов риска; • язвенный анамнез (редкие рецидивы); • курение, прием алкоголя; • прием глюкокортикоидов; • инфицированность <i>H. pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Компенсированная лечением артериальная гипертензия (АГ); • наличие традиционных КВ-факторов риска при отсутствии клинических и инструментальных признаков ишемической болезни сердца (ИБС)
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Язвенный анамнез; • прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), антикоагулянтов и других средств, влияющих на свертываемость 	<ul style="list-style-type: none"> • Неконтролируемая АГ, признаки сердечной недостаточности и ИБС
Максимальный	<ul style="list-style-type: none"> • Желудочно-кишечное кровотечение, перфорация язв; • сочетание 2 и более факторов риска 	<ul style="list-style-type: none"> • Нестабильная ИБС + перенесенный инфаркт, инсульт; • перенесенное стентирование или шунтирование

уменьшает боль как минимум на 50% на 4–6 ч у одного из двух или трех пациентов (индекс NNT 2-3) [21, 22]. Поэтому важнейшим критерием выбора препарата является его безопасность. Нежелательные лекарственные явления (НЛЯ) НПВП обусловлены их механизмом действия. Неселективные НПВП, которые составляют большинство препаратов этой группы (диклофенак, лорноксикам, кетопрофен, ибупрофен и др.), в равной степени действуют на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и при длительном применении вызывают гастропатию. Селективные НПВП (целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб) в терапевтической дозе ингибируют только ЦОГ-2 и могут вызывать серьезные сосудистые катастрофы: инфаркты, инсульты и тромбозы. Наконец, существуют НПВП (нимесулид, мелоксикам), которые преимущественно ингибируют ЦОГ-2 и поэтому обладают относительно сбалансированным действием.

Градация степени риска НЛЯ при использовании НПВП представлена в *таблице 3*.

Пациент Н., согласно этой таблице, имеет умеренно/высокий риск возникновения НПВП-гастропатии в виду возраста 65 лет, курения, язвенного анамнеза с редкими рецидивами и приема АСК. Наличие у нашего пациента компенсированной лечением артериальной гипертензии представляет собой умеренный риск кардиоваскулярных катастроф.

Подход к выбору наиболее безопасного НПВП представлен в *таблице*

це 4, суммирующей рекомендации междисциплинарного Совета экспертов, который состоялся в Москве в 2014 г.

Ориентируясь на представленные данные, можно предложить следующий алгоритм применения НПВП у нашего пациента в зависимости от выраженности риска. При наличии умеренного/высокого ЖКТ-риска и умеренного КВ-риска н-НПВП нашему пациенту противопоказаны. Целесообразно назначение препаратов, которые в меньшей степени воздействуют на ЦОГ-1, с которой связано возникновение гастропатии – селективные или специфические ЦОГ-2 ингибиторы.

Нимесулид (Нимесил) преимущественно ингибирует ЦОГ-2. Этот препарат используется в клинической практике более 20 лет и является одним из наиболее популярных НПВП в России. На *рисунке* представлено сравнительное исследование с диклофенаком, где показано достоверно меньшее количество ЖКТ-осложнений при приеме нимесулида.

С целью оценки риска и предотвращения нежелательных кардиоваскулярных явлений важно знать, что прием НПВП приводит к увеличению артериального давления (АД) (в среднем на 5 мм рт. ст.). Данный нежелательный

Рисунок. Риск возникновения НПВП-гастропатий

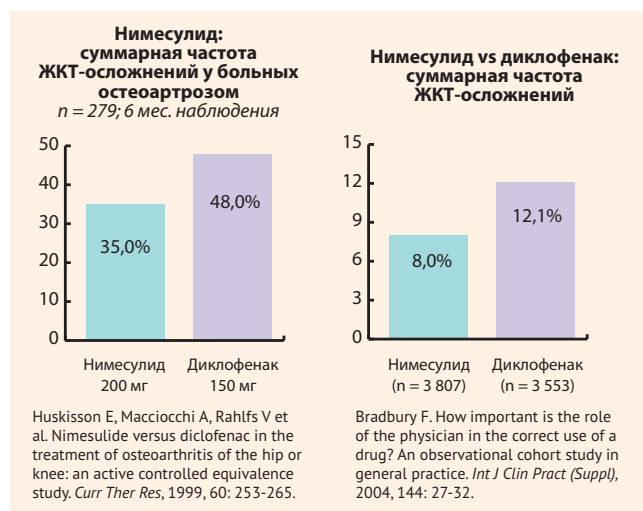


Таблица 4. Выбор НПВП-терапии

	Низкий кардиоваскулярный (КВ) риск	Умеренно/высокий КВ-риск	Очень высокий КВ-риск
Нет риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	Любые НПВП	н-НПВП с меньшим риском: напроксен, кетопрофен, ибупрофен, Нимесулид + ИПП Мелоксикам + ИПП или с-НПВП	НЕ НАЗНАЧАТЬ!
Умеренный ЖКТ-риск	Неселективные НПВП (н-НПВП) + ингибиторы протонной помпы (ИПП) или -НПВП		
Высокий ЖКТ-риск	селективные НПВП (с-НПВП)	с-НПВП + ИПП	

эффект более выражен у групп пациентов, получающих антигипертензивную терапию (особенно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и диуретики), чем у пациентов с нормальным АД. Важно информировать пациентов о потенциальных кардиоваскулярных побочных эффектах НПВП, мониторировать кардиоваскулярные показатели (особенно АД) на протяжении всего времени приема НПВП, не превышать рекомендуемые дозы, выбирать препараты с доказанным профилем безопасности относительно кардиоваскулярных катастроф.

Результаты метаанализа 65 РКИ с участием более 11 тыс. пациентов показали отсутствие различий в эффективности НПВП, включая сравнение неселективных и селективных ЦОГ-2 ингибиторов. Поэтому важнейшим критерием выбора препарата является его безопасность

Компенсированная лечением артериальная гипертензия у пациента Н. представляет собой умеренный риск КВ-осложнений.

Таким образом, нимесулид (Нимесил) может являться препаратом выбора для лечения неспецифической боли в спине у пациента Н. с учетом риска НЛЯ. Важно не пре-

вышать рекомендуемые дозы и длительность терапии, что существенно снижает риск осложнений. Нимесулид назначают внутрь по 100 мг дважды в сутки после еды. Длительность терапии не должна превышать 10–14 суток. С учетом умеренно/высокого риска НПВП-гастропатии у нашего пациента целесообразным является добавление ИПП омепразола 20–40 мг 1–2 раза в сутки.

Причиной БНС у пациента Н. является выраженный мышечно-тонический синдром, в связи с чем целесообразной является комбинация НПВП с миорелаксантами для купирования острой боли. Эффективность миорелаксантов показана в РКИ, при этом нет доказательств преимуществ одного миорелаксанта над другим в отношении острой боли при ее неспецифическом характере. Миорелаксанты снижают рефлекторное мышечное напряжение, способствуют повышению физической активности пациента и уменьшают боль. При острой БНС добавление миорелаксантов к НПВП приводит к более быстрой регрессу болевого синдрома и улучшению качества жизни [20].

При длительности обострения более 2 нед. необходимо рассмотреть назначение комплексной терапии, включающей лечебную гимнастику, когнитивно-поведенческую терапию, инревенционные методы и препараты центрального действия.



ЛИТЕРАТУРА

- Breen AC et al. Back pain outcomes in primary care following a practice improvement intervention: a prospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2011, 12(1): 28.
- Groe M, Sadosky A, Stacey B, Tai KS, Leslie D. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns and health care cost in usual care settings. *Spine*, 2012, 37(11): E668-E677.
- Sadosky A, Taylor-Stokes G, Lobasco S, Pike J, Ross E. Relationship between self-reported low back pain severity and other patient-reported outcomes: result of observational study. *J Spinal Disord. Tech.* 2013;26(1):8-14
- Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*, 2015 Nov 28, 386(10009): 2145–91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X. Epub 2015 Aug 28.
- Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low-back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Annals of Internal Medicine*, 2007, 147(7): 478–491.
- Koes B, van Tulder M, Chung-Wei Christine Lin. An updated overview of clinical Guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 2010, 19(12): 2075–2094.
- Henschke N, Maher CG, Refshauge KM et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patient presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis Rheum.*, 2009 Oct, 60(10): 3072–80. doi: 10.1002/art.24853.
- Bigos SJ, Bowyer OR, Braen GR, Brown K, Deyo R, Haldeman S, et al. Acute low back problems in adults. Clinical practice guideline no. 14 (AHCPR publication no. 95-0642). Rockville, Md.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, December 1994.
- Argoff CE, Wheeler AH. Spinal and radicular pain disorders. *Neurologic Clinics*, 1998, 16(4): 833–849.
- Frymoyer JW. Back pain and sciatica. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 318(5): 291–300.
- Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331(2): 69–73.
- Mooney V. Presidential Address International Society for the Study of the Lumbar Spine Dallas, 1986. *Spine*, 1987, 12(8): 754–759.
- Waddell G. Volvo award in clinical sciences. A new clinical model for the treatment of low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1987, 12(7): 632–644.
- Wheeler AH, Hanley EN. Jr. Spine Update non-operative treatment for low back pain. *Rest to restoration. Spine (Phila Pa 1976)*, 1995, 20(3): 375–378.
- Powell MC, Wilson M, Szypryt P et al. Prevalence of lumbar disc degeneration observed by magnetic resonance in symptomless women. *Lancet*, 1986, 2(8520): 1366–1367.
- Weinreb JC, Wolbarsht LB, Cohen JM et al. Prevalence of lumbosacral intervertebral disk abnormalities on MR images in pregnant and asymptomatic nonpregnant women. *Radiol*, 1989, 170(Pt 1): 125–128.
- Wiesel SW, Tsourmas N, Feffer HL et al. A study of computer-assisted tomography. I. The incidence of positive CAT scans in an asymptomatic group of patients. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1984, 9(6): 549–551.
- Haldeman S. North American Spine Society: failure of the pathology model to predict back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1990, 15(7): 718–724.
- Linton SJ, Andersson T. Can Chronic Disability Be Prevented? *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000, 25(21): 2825–2831.
- Неспецифическая боль в нижней части спины (дифференциальная диагностика и комплексное лечение). Департамент здравоохранения города Москвы. Методические рекомендации №11, Москва 2014. 32 стр. / Non-specific lower back pain (differential diagnostics and complex therapy). Moscow Healthcare Department. Methodic Guidance No.11, Moscow, 2014, 32 p.
- Насонов А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМАПресс, 2009, 167 с./Karateev A.E., Yakhno N.N., Lazebnik L.B. et al. Application of nonsteroid anti-inflammatory drugs. Clinical guidance. M.: IMAPress. 2009, 167 p.
- Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. *Клин фармакол тер*, 2003, 12(1): 64–9. / Nasonov E.L. Analgesic therapy in rheumatology: a travel between Scylla and Charybdis. *Klin Pharmacol Ther*, 2003, 12 (1): 64–9.

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



РОССИЙСКАЯ
НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

5–9 декабря 2016



ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

VII Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

26-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

10-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



 **ЭКСПОЦЕНТР**
МОСКВА

Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения

www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru



В.В. ЦУРКО¹, д.м.н., профессор, Н.В. МАЛЫШЕВА², Л.С. КРАСНОВА¹, к.м.н., О.А. ШАВЛОВСКАЯ, д.м.н.¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова² Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

МИОФАСЦИАЛЬНАЯ БОЛЬ В ПРАКТИКЕ ИНТЕРНИСТА:

ДИАГНОСТИКА И ЛОКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Миофасциальная боль является актуальной междисциплинарной медицинской проблемой. Она выявляется более чем у половины пациентов молодого и среднего возраста, точных данных о ее распространенности среди пожилых людей нет. В настоящее время отсутствует систематизированный подход к терминологии и нозологической принадлежности миофасциальной боли. Авторами приводятся и оцениваются значимые факторы возникновения миофасциальной боли и диагностические критерии миофасциального болевого синдрома. В алгоритме лечения делается акцент на общих принципах терапии, механизмах действия и показаниях для обоснованного применения наружных форм НПВП, в частности препарата Вольтарен Эмульгель 12 часов, в качестве как самостоятельного метода лечения при слабой и умеренной боли, так и дополнения к основной терапии, направленной на подавление боли.

Ключевые слова: миофасциальная боль, миофасциальный болевой синдром, локальная терапия, Вольтарен Эмульгель 12 часов.

V.V. TSURKO¹, MD, Prof., N.V. MALYSHEVA², L.S. KRASNOVA¹, PhD in medicine, O.A. SHAVLOVSKAYA, MD¹ Sechenov First Moscow State Medical University² Pirogov Russian Scientific and Research Medical University

MYOFASCIAL PAIN IN THE INTERNIST PRACTICE: DIAGNOSTICS AND TOPICAL THERAPY

Myofascial pain is an urgent interdisciplinary medical problem. It is diagnosed in more than half of the young and middle-aged patients, there are no precise data on its prevalence among older people. Currently there is no systematic approach to terminology and nosological affiliation of myofascial pain. The authors have described and assessed the significant factors of myofascial pain and diagnostic criteria of myofascial pain syndrome. In the treatment algorithm the focus is laid on the general principles of therapeutics, mechanisms of action and indications for the sound use of external forms of NSAIDs, in particular of the drug Voltaren Emulgel 12 hours, as an independent method of treatment for mild to moderate pain, and as an addition to the basic therapy aimed at pain suppression.

Keywords: myofascial pain, myofascial pain syndrome, local therapy, Voltaren emulgel 12 hours.

Локальный или системный патологический процесс в мышечно-фасциальных тканях может возникать в любом возрасте как при ревматических, так и при многих других болезнях, являясь проявлением воспалительного и/или дегенеративно-дистрофического процесса. Он включает значительную группу болевых синдромов [1, 2].

Боль сигнализирует о повреждении и опасности вследствие воздействия патогенного фактора, побуждает к возникновению защитных рефлексов или осмысленного защитного действия, помогает врачу в диагностике болезни [3]. Ввиду одновременного участия в распространенном патологическом процессе сухожилий, связок, фасций, капсулы сустава и прилегающих мышц, такое состояние часто рассматривается как самостоятельный региональный болевой синдром или болезнь.

Хронический болевой синдром, источником которого являются околосуставные мягкие ткани, сопровождается мышечной дисфункцией и формированием болезненных уплотнений в них и называется миофасциальным болевым синдромом (МФС). Активация болезненных уплотнений при МФС представляет собой зону, состоящую из триггерных точек (ТТ) повышенного болевого ответа, определяется при пальпаторном, перкуSSIONном раздражении или уколе, боль часто иррадирует [4].

Миофасциальная боль относится к невертеброгенной, выявляется более чем у половины пациентов молодого и среднего возраста, точных данных о распространенности этого синдрома у пожилых нет [5, 6]. В клинической практике существует множество других названий МФС, например мышечный ревматизм, миофасцит, миогелез, миофиброзит или фибромиозит и др. [7].

Существенную роль в развитии МФС играют врожденные особенности опорно-двигательного аппарата: асимметрия, связанная с разной длиной ног или высотой седалищных бугров, люмбализация или сакрализация позвонков, спондилолиз, гипермобильность суставов, плоскостопие и др. Возникновению МФС способствует острое растяжение мышц при выполнении неподготовленного движения, избыточная мышечная нагрузка, повторная травматизация, воздействие чрезмерно высокой или низкой температуры [9, 10].

Аномалия развития скелета или структурные особенности тела вызывают длительное или постоянное напряжение мышц, которое переходит в хроническое патологическое состояние. Неправильное положение тела чаще определяют асимметрия, формирующаяся в результате значимой разницы в длине ног или перекоса тазового кольца, деформации стоп (выраженное плоскостопие, аномалии II плюсневой кости в виде как удлинения, так и

укорочения). Неправильную осанку формируют и приводят к грубому ее нарушению стереотип ходьбы, фиксированное опущенное плечо на стороне короткой ноги и S-образный позвоночник, значительные 2-сторонние дистрофические изменения в квадратной мышце спины, лестничных, трапециевидных, грудино-ключично-сосцевидных мышцах, поднимающих лопатку [7].

Изменение двигательного и статического стереотипа часто приводит к формированию патологического состояния, которое рассматривается как компьютер-ассоциированное. Неправильная поза при письме, чтении, работе с компьютером, использование неудобной мебели и неумение расслаблять мышцы приводят к перегрузке отдельных групп мышц и активируют триггерные точки. Вследствие длительного пребывания в неудобной позе формируется МФС мышц головы, шеи, плечевого пояса. Результатом постоянной работы с манипулятором является туннельный синдром области запястья [11, 12].

Другими причинами МФС могут стать прямая травма, резкая перегрузка или хроническая микротравматизация. При этом происходит разрыв и/или некроз отдельных коллагеновых волокон. В молодом и среднем возрасте, как правило, включаются процессы саморегуляции, которые полностью восстанавливают структуру периартикулярных тканей и функцию поврежденного органа. У лиц пожилого возраста происходит склерозирование тканей в очаге поражения с последующим достаточно быстрым нарушением функции в мышцах и сухожилиях, обеспечивающих движение в конечностях и позвоночнике [13].

Врачу общей практики чаще всего приходится иметь дело с мышечно-сухожильным дегенеративно-дистрофическим периартритом, поражением сухожилий в месте прикрепления их к надкостнице суставного конца – тендопериоститом, при котором нередко вовлекается подсухожильная синовиальная сумка (тендобурсит). В ряде случаев наблюдается изолированный бурсит и поражение средней части сухожилия или места перехода его в мышцу (миотендинит). Тендинит часто сочетается с воспалением сухожильного влагалища (теносиновит или тендовагинит). Дегенеративно-дистрофические изменения могут вовлекать в процесс внесуставные связки (лигаментит), фасции (фасциит), вызывать ладонный или подошвенный апоневроз (апоневрозит) как с острым, так и с хроническим болевым синдромом [14, 15].

Больной жалуется на боль в нижней части спины или шее, верхнем квадранте спины, в надплечьях, что значительно снижает качество жизни, а у лиц пожилого возраста практически всегда приобретает хроническую форму. Это приводит к постоянному напряжению мышц спины и нижних конечностей, патологическому перераспределению нагрузки на суставы и развитию МФС [16].

Значимым фактором развития МФС является длительная иммобилизация конечностей после переломов, особенно при остеопорозе у пожилых пациентов. На фоне саркопении (потери мышечной массы и силы) развивается болезненность и скованность в мышцах, страдают суставы. После снятия гипса формируется неправильная осанка, что приводит к грубому нарушению стереотипа движения,

появлению выраженной асимметрии тела, что требует длительной, регулярной и комплексной реабилитации [17].

Слабый мышечный корсет – один из серьезных predisposing факторов данной патологии. Прямой ушиб мышц у пожилых, в том числе при падении с высоты собственного роста, может активировать триггеры, которые остаются в активном состоянии после обратного развития гематомы. Сдавление мышц ремнями рюкзака или ремнем, туго застегнутым на талии, бандажом, корсетом, тяжелой сумкой может активировать триггерные точки.

Охлаждение или резкие перепады температуры в сочетании с мышечной перегрузкой – один из важных и часто встречающихся провоцирующих факторов, особенно у пожилых пациентов, когда охлаждаются уставшие, напряженные мышцы со сниженным порогом чувствительности к охлаждению. Температурные сигналы проводятся по путям, параллельным тем, которые проводят болевые сигналы. Температурные рецепторы практически всегда реагируют на изменения температуры и стимулируются изменениями скорости метаболизма. На поверхности тела холодных рецепторов в 10 раз больше, чем тепловых.

Острый эмоциональный и в еще большей степени хронический стресс всегда сопровождаются мышечным напряжением с участием многих групп мышц. При этом у пациента меняются стереотип движения в пространстве и походка, в основе этого лежит изменение психомоторики. Депрессия, астенические состояния накладываются на МФС и усиливают его проявления.

У пожилых пациентов при патологии сухожильно-связочного аппарата с наличием боли расположенные рядом мышцы практически всегда отвечают тонической рефлекторной реакцией, а при длительном тоническом напряжении они сами становятся источником боли. Во многих случаях мышцы могут страдать и первично. Избыточное напряжение ряда мышечных групп может приводить к дисфункции сухожильно-связочного аппарата с формированием МФС [18].

Диагностические критерии МФС [19]. Основные критерии, необходимые для постановки диагноза:

1. Пальпируемый тяж в мышце, если она поддается пальпации.
2. Участок локальной болезненности в пределах пальпируемого тяжа.
3. При давлении на участок локальной боли воспроизводится типичный, узнаваемый для пациента паттерн боли.
4. Боль при пассивном движении, сопровождающаяся растяжением пораженной мышцы. Ограничение объема движений.

Дополнительные критерии. Они могут варьировать, но всегда присутствует 1 из 3 перечисленных:

1. Возникновение боли при стимуляции ТТ.
2. Локальное подергивание при пальпации ТТ пораженной мышцы.
3. Уменьшение боли при растяжении или введении инъекции в ТТ.

Для постановки диагноза необходимо наличие всех пяти основных критериев и одного из трех дополнительных.

Основные принципы лечения. Первая важная рекомендация пациенту – избегать движений, причиняющих боль. Обязательным условием эффективного лечения миофасциальной боли является ограничение или значительное уменьшение нагрузки на пораженную зону. Характер ограничения зависит от выраженности боли и локализации пораженного очага. Врач рекомендует пациенту избегать или значительно ограничивать движения, провоцирующие и вызывающие боль. При этом врач должен всегда помнить, что лечение пациентов молодого и среднего возраста имеет принципиальные отличия от терапевтического подхода к пожилым больным. Последним, особенно при отягощенном анамнезе, показан более строгий и регулярный контроль за состоянием желудочно-кишечного тракта (гастропатия, эрозии, кровотечение, токсический гепатит и др.), мочевыделительной системы (электролитные нарушения, нефротический синдром, интерстициальный нефрит) и кардиоваскулярными осложнениями (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и др.). А полиморбидность у лиц пожилого возраста требует особого внимания к возможному неблагоприятному взаимодействию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с препаратами других классов. Препаратами первого ряда практически во всех стандартах лечения заболеваний мышечно-сухожильно-связочного аппарата остаются НПВП, подбор которых потребует определенного времени, особенно у пожилых пациентов.

Международные и национальные рекомендации предлагают в качестве метода раннего лечения слабой и умеренной боли при заболеваниях костно-мышечной системы применение локальных лекарственных форм НПВП. В более тяжелых случаях они могут использоваться вместе с пероральными формами для усиления анальгезии. Достаточный эффект при слабой или умеренной боли (~55%) может быть получен при назначении НПВП в виде мазевой аппликации, которая наносится на кожу в непосредственной близости от пораженных структур, что позволяет создать эффективную концентрацию препарата в патологическом очаге, не прибегая к системному введению, сопряженному с риском побочных реакций [20].

При наружном применении системная концентрация НПВП минимальна и не создает реальной угрозы для больного. Прежде чем нанесенный на кожу препарат достигнет целевой зоны в мягких тканях и попадет в системную циркуляцию, он должен преодолеть эпидермис, базальную мембрану и дерму. Лишь после этого он может накапливаться в очаге поражения и поступать в кровоток. Роговой слой эпидермиса в целом отличается лиофильностью, и через него лучше проникают липофильные неионизированные формы препаратов [21]. В то же время в живом эпидермисе преобладает водная среда. Поэтому для оптимального прохождения через оба слоя препарат должен обладать как гидрофильными, так и гидрофобными свойствами. Высокогидрофильные и высокогидрофобные соединения без соответствующей оптимизации абсорбируются плохо. НПВП в основном являются слабыми кислотами и при физиологических значениях pH ионизированы более чем на 99% [22].

Фармакокинетика этих препаратов также зависит от используемой лекарственной формы, которая во многом определяет абсорбцию и транспорт через кожу. Различия между отдельными препаратами могут быть связаны с их типом (раствор, гель, крем, пластырь), использованием различных солей одной и той же молекулы (например, диклофенак натрия и диклофенак калия), особенностями носителя (использование липидных эмульсий или твердых наночастиц), а также методами повышения проницаемости, к которым относятся применение химических реактивов, повышающих проницаемость, таких как ментол, или физических факторов, таких как тепловые или электропроцедуры (ионофорез), ультразвук (фонофорез). В эксперименте ментол обеспечивал дозозависимое увеличение проникновения НПВП через кожу. Применение особых носителей НПВП в форме микрочастиц и наночастиц также может существенно повлиять на фармакокинетику. Такие носители значительно увеличивают продолжительность пребывания препарата в коже, что может способствовать более эффективному воздействию на расположенные в данной области мягкие ткани [23]. Препараты, изготовленные с помощью трансферсомной технологии, способны обеспечивать более эффективный транспорт НПВП в мышцы, чем стандартные формы.

Механизм действия и показания для назначения наружных форм НПВП. Основным механизмом действия НПВП как при системном, так и при локальном применении является уменьшение выработки простагландинов за счет подавления активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Локальные аппликации НПВП могут обеспечивать высокую концентрацию препарата в коже, мышцах, синовиальной оболочке и суставном хряще, тогда как его уровень в плазме составляет менее 10% от тех значений, которые отмечаются после перорального приема. При наружном применении ибупрофена его содержание в региональных тканях и синовиальной жидкости приближается к тем значениям, которые обеспечивают 50%-ное подавление активности ЦОГ *in vitro* [24].

Фермент ЦОГ является одним из ключевых факторов развития воспалительного процесса. Поэтому целевыми зонами для локальных форм НПВП являются очаги воспаления, которые формируются при заболеваниях опорно-двигательного аппарата и могут локализоваться в мягких тканях и суставах, в которых повышена экспрессия ИЛ-1 и ФНО- α , опосредующих повышение активности ЦОГ и увеличение выработки простагландинов. Воспаление играет заметную роль и в развитии патологических изменений околосуставных мягких тканей. При выполнении движений сухожилия подвергаются микротравматизации за счет трения о кости и сдавления между жесткими структурами. Такое воздействие может способствовать изменению механических свойств сухожильно-связочного комплекса и его повреждению. Сама по себе дезорганизация сухожилий и связок не приводит к возникновению воспалительного ответа непосредственно в очаге повреждения. Однако такой патологический очаг может стать источником патогенной стимуляции для окружающих структур, каковыми в первую очередь явля-

Вольтарен®

**ПРОТИВ
БОЛИ В СУСТАВАХ**
ДЕЙСТВУЕТ ДО 12 ЧАСОВ!¹



Вольтарен® Эмульгель® 2%. Диклофенак. Показания: боли в спине при воспалительных и дегенеративных заболеваниях позвоночника; боли в суставах при ревматоидном артрите, остеоартрозе; боли в мышцах (вследствие растяжений, перенапряжений, ушибов, травм); воспаление и отечность мягких тканей и суставов вследствие травм и при ревматических заболеваниях. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к диклофенаку или другим компонентам препарата; склонность к возникновению приступов бронхиальной астмы при приеме НПВП; беременность (III триместр), грудное вскармливание; детский возраст до 12 лет; нарушение целостности кожных покровов в предполагаемом месте нанесения. **Побочное действие:** эритема, дерматиты, в т.ч. контактный дерматит ($\geq 1\%$, но $< 10\%$). **С осторожностью:** печеночная порфирия (обострение), эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, тяжелые нарушения функции печени и почек, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, пожилой возраст, беременность (I и II триместры).

Полную информацию о препарате см. в инструкции по применению!

1. Инструкция по медицинскому применению препарата.

Zinc: CHRUS/CHVOLT/0072/16
АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер»,
РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, +7 (495) 777-98-50

Информация для специалистов системы здравоохранения.

ются мышцы, способные реагировать воспалением, в том числе и антигенным коллагеновым, на появление продуктов сухожильно-связочной дегенерации [16].

S. Gupta и соавт. изучали действие локальных аппликаций различных НПВП на моделях острого и хронического воспаления у крыс. Гель, содержащий 50 мг диклофенака или нимесулида, наносили на кожу за 1 ч или непосредственно перед введением каррагинена или формалина. У животных с адьювантным артритом ежедневно в течение 14 дней локально применяли аппликации геля, содержащего 50 мг диклофенака, или нимесулида, или пироксикама. При остром воспалении диклофенак и нимесулид не различались между собой по эффективности на каррагиновой модели воспаления [25].

Помимо противовоспалительного действия, локальное применение НПВП обеспечивает и выраженный обезболивающий эффект. S. Sengupta и соавт. оценивали анальгетический эффект локальных аппликаций нимесулида, диклофенака, пироксикама и плацебо у здоровых добровольцев. Болевой раздражитель применялся до, через 15; 30; 60; 120 и 240 мин после нанесения препарата на кожу предплечья. Боль оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Диклофенак, нимесулид и пироксикам более эффективно уменьшали боль, чем плацебо. Максимальный эффект наступал через 120 мин после аппликации [26].

Таким образом, НПВП для наружного применения в настоящее время играют важную роль как в самостоятельном, так и в комплексном лечении боли, в том числе и миофасциальной. Локальная противовоспалительная терапия позволяет создавать эффективную концентрацию препарата непосредственно в очаге поражения, избегая при этом нежелательного системного воздействия, что способствует существенному снижению риска побочных реакций.

К числу эффективных и безопасных средств для локальной терапии относятся препараты, содержащие диклофенак, в частности Вольтарен Эмульгель 12 часов. Результаты клинических исследований указывают на целесообразность его использования при воспалительных и дегенеративных заболеваниях суставов, а также при заболеваниях внесуставных мягких тканей.

Боль у пожилых пациентов обусловлена в большинстве случаев миофасциальным синдромом, так как источником боли могут служить самые разные структуры и ткани, расположенные в зоне боли и вдали от нее (т. н. отраженная боль). Своевременная диагностика и лечение миофасциального болевого синдрома препаратом Вольтарен Эмульгель 12 часов дают положительные результаты у большинства пациентов.

Вольтарен Эмульгель 12 часов – препарат с благоприятным соотношением безопасности и эффективности. В настоящее время имеется убедительная доказательная база, свидетельствующая о его анальгетическом и противовоспалительном действии, в том числе и при болевом мышечно-сухожильно-связочном поражении у пациентов всех возрастов, что подтверждается клиническими исследованиями и большим опытом применения в клинической практике.



CHRU/CHVOLT/0088/16

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10; +7 (495) 777-98-50
РУ ЛП-002267 от 04.10.2013 (2%) и Л №0116030/01 от 09.09.09 (1%)

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «ГлаксосмитКляйн». Включенная информация отражает мнение автора и может не совпадать с позицией «ГлаксосмитКляйн». Компания «ГлаксосмитКляйн» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

На правах рекламы

ЛИТЕРАТУРА

- Бабаева А.Р. Современные подходы к патогенетической терапии внесуставных мягких тканей. *Тер. архив*, 1997, 69(5): 82-84.
- Ахтямова Н.Е. Современные подходы к лечению бурсита (рекомендации хирурга амбулаторного звена). *РМЖ*, 2016, 3: 193-196.
- Waddell G. The back pain revolution. 2nd ed. Edinburgh-Churchill-Livingstone. 2004. P. 74.
- Фергюсон Л.У., Гервин Р. Лечение миофасциальной боли. Клиническое руководство. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 544 с.
- Тревелл Дж.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли. Пер. с англ. М.: Медицина, 1989. Т. 1-2.
- Gagliese L, Melzack R. Pain in the elderly. In: Textbook of Pain 5th Edition. Ed. SB McMahon, M Koltzenburg. 2006: 1169-1179.
- Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях. В кн.: Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. проф. В.Л. Голубева. 3-е изд. перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2010: 202-249.
- Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*, 2014, 312: 825-836.
- Олюнин Ю.А. Заболевания мягких тканей. Патогенез, клиника, лечение. *РМЖ*, 2007, 15(26): 2023-2027.
- Балабанова Р.М. Энтезиты: диагностика, лечение. *Consilium Medicum*, 2012, 9(14): 86-88.
- Шаров М.Н., Фищенко О.Н. Эффективность применения ксефокама при цервикокраниалгии. *Эффективная терапия*, 2013, 32: 18-22.
- Касаткин Д.С., Иванова Н.И. Миофасциальные «компьютер-ассоциированные» синдромы. Практические рекомендации. М.: Геден Рихтер, 2013: 14.
- Цурко В.В., Шавловская О.А., Малышева Н.В., Некрасова Н.И. Патология внесуставных мягких тканей в практике интерниста, клиническая эффективность ксефокама. *Практикующий врач сегодня*, 2014, 2-3: 43-47.
- Данилов А.Б. Биологические и патологические аспекты боли. В кн.: Болевые синдромы в неврологической практике, 3-е изд. Под ред. В.Л. Голубева. М.: МЕДпресс-информ. 2010: 20-32.
- Turk DC, Flor H. The cognitive-behavioral approach to pain management. In Textbook of Pain, 5th Edition. Ed. SB McMahon, M Koltzenburg. Elsevier-Churchill-Livingstone. 2006: 339-348.
- Цурко В.В. Дорсопатия у пожилых: патобиология и комплексная терапия в клинической практике. *Тер. архив*, 2012, 10 (84): 119-124.
- Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н., Остапенко В.С., Дудинская Е.Н. Распространенность, методы диагностики и коррекция саркопении у пожилых. *Клин. геронтол.*, 2016, 3-4: 46-51.
- Watkins LR, Maier SF. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. *J. Intern. Med.*, 2005, 257: 139-155.
- Russel I. Toward optimal health: experts discuss fibromyalgia. *J. Womens Health Genet Based Med*, 2000, 9 (10): 1055-1060.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*, 2012, 64: 465-474.
- Singh P, Roberts MS. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268(1): 144-151.
- Tashiro Y, Shichibe S, Kato Y et al. Effect of lipophilicity on in vivo iontophoresis delivery. *I. NSAIDs. Biol. Pharm. Bull.*, 2001, 24(3): 278-285.
- Asbill CS, Michniak BB. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. *Pharm. Sci. Technol. Today*, 2000, 3(1): 36-41.
- Dominkus M, Nicolakis M, Kotz R et al. Comparison of tissue and plasma levels of ibuprofen after oral and topical administration. *Arzneimittelforschung*, 1996, 46(12): 1138-1143.
- Gupta SK, Prakash J, Awor L et al. Anti-inflammatory activity of topical nimesulide gel in various experimental models. *Inflamm. Res.*, 1996, 45(12): 590-592.
- Sengupta S, Velpandian T, Kabir SR et al. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of topical nimesulide gel in healthy human volunteers: double-blind comparison with piroxicam, diclofenac and placebo. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, 54(7): 541-547.



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

VII

M O S C O W

17-19 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2016

M O S K O W

International
Interdisciplinary
Congress

Международный
междисциплинарный
конгресс

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



www.managepain.ru

АКТОВЕГИН® В ЛЕЧЕНИИ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ СИММЕТРИЧНОЙ СЕНСОРНО-МОТОРНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Проведено обследование 103 стационарных больных сахарным диабетом 2-го типа с помощью композитного теста (клинические шкалы TSS и NIS-LL + 7 ЭМГ-характеристик состояния периферических нервов ног) для выявления наличия и стадий диабетической полиневропатии. У 75% больных выявлена дистальная симметричная сенсорно-моторная диабетическая полиневропатия, из них у 33% субклиническая стадия. У 30 больных с субклинической стадией диабетической полиневропатии проведено лечение препаратом Актовегин® в течение 5 месяцев: 10 инфузий 250,0 мл 20%-ного раствора и затем прием таблеток Актовегин® в дозе 200 мг 3 раза в день. При обследовании после курса лечения отмечено улучшение капиллярного кровотока, увеличение плотности тонких волокон в эпидермисе и коже (панч-биопсия), содержания эндотелия в коже, активация неоангиогенеза. Обсуждая данные литературы и собственные данные, делается вывод об эффективности препарата Актовегин® у больных сахарным диабетом 2-го типа с полиневропатией, в т. ч. на субклинической стадии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, распространенность диабетической полиневропатии, панч-биопсия, компьютерная капилляроскопия, эффективность лечения препаратом Актовегин®.

A.S. FOKINA, I.A. STROKOV, PhD in medicine, A.V. ZILOV, PhD in medicine

Sechenov First Moscow State Medical University

ACTOVEGIN® IN THERAPY OF SUBCLINICAL DISTAL SYMMETRICAL SENSOR-MOTOR POLYNEUROPATHY IN 2ND TYPE DIABETES MELLITUS

A study of 103 2nd diabetes mellitus inpatients was carried out with the help of the composite test (clinical scales TSS and NIS LL + 7 EMG-characteristics of the leg peripheral nerves' state) for diagnosing and establishing stages of diabetic polyneuropathy. In 75% of patients distal symmetric sensor-motor diabetic polyneuropathy is detected, from them – in 33% subclinical stage. In 30 patients with subclinical stage of the diabetic polyneuropathy treatment by Actovegin® was conducted for 5 months: 10 infusions 250.00 ml of 20%-solution and then administration of Actovegin® tablets at a dosage 200 mg 3 tpd. At examination after the course of treatment improvement of the capillary blood flow, increase of density of thin fibers in epidermis and skin (punch-biopsy), content of endothelium in the skin, activation of neoanginesis. Discussing the literature data and own findings a conclusion about effectiveness of Actovegin® in the 2nd diabetes mellitus patients with polyneuropathy, including at a sub-clinical stage.

Keywords: 2nd type diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy distribution, punch-biopsy, computer capillaroscopy, effectiveness of Actovegin® treatment.

По экспертной оценке IDF (International Diabetes Federation) 2011 г., к 2030 г. в мире должно было насчитываться 520 млн больных сахарным диабетом (СД), однако уже в 2015 г. это число составило 415 млн. По современным уточненным прогнозам, к 2040 г. ожидается рост числа больных СД во всем мире до 642 млн (Diabetes Atlas, 2015). В свою очередь, в 2015 г. количество больных СД с симптомной дистальной симметричной диабетической полиневропатией (ДПН) оценивалось в 30–40 млн. Таким образом, это означает, что к 2040 г. будет насчитываться около 100 млн случаев симптомной ДПН.

Известно, что заболеваемость СД варьирует в зависимости от пола и возраста обследуемых, принадлежности к определенной этнической группе, степени урбанизации

территории проживания, ее географического положения и различных климатических условий. Особый интерес представляют эпидемиологические исследования СД 2-го типа, актуальность которых обусловлена прежде всего тем, что доля заболевания среди других форм СД достигает 85–90%. Кроме того, фактическая распространенность СД 2-го типа в 3–5 раз превышает регистрируемую по обращаемости. По данным Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности СД 2-го типа у взрослого населения в России, охватившего более 26 тыс. человек в возрасте от 20 до 79 лет, более 6 млн человек в РФ страдают СД 2-го типа. При этом более половины из них (54%) не знают о своем заболевании, а каждый пятый житель нашей страны находится в состоянии преддиабета [1]. Крайне важной тенденцией является

Рисунок 1. Шкала TSS (Total Symptom Score) – Общая Шкала Симптомов

Частота симптома	Интенсивность симптома			
	отсутствие	легкая	средняя	сильная
Редко	0	1,0	2,0	3,0
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

Анализируемые симптомы:
боль, жжение, парестезии, онемение

ся увеличение числа заболевающих СД в возрасте до 50 лет, т.е. «омоложение» СД 2-го типа [2].

В 2009 г. IDF опубликовал наиболее полную информацию о распространенности СД 2-го типа в Европе и других регионах мира. Эти данные являются расчетными, но не вызывает сомнения, что уровень распространенности СД 2-го типа в различных странах существенно различается, и такое различие обусловлено многими факторами, в т.ч. географическим положением исследуемого региона, генетическими, демографическими и средовыми факторами. В разных географических зонах распространенность СД неодинакова, отмечается тенденция роста заболеваемости с юга на север и с востока на запад. Наиболее высокая заболеваемость СД 2-го типа наблюдается в странах Среднего Востока и Северной Африки, Северной Америки и Карибского региона. Сравнительно низкий уровень заболеваемости СД – в Африке [3].

С 2000 г. клиничко-эпидемиологический мониторинг СД в Российской Федерации осуществляется посредством Государственного регистра больных СД, методологическим и организационным референс-центром которого является ФГБУ ЭНЦ МЗ России. Официальный показатель распространенности СД в Российской Федерации (85 регионов РФ) на 01.01.2015 г. – 4,094 млн больных, что составляет 2,8% населения РФ (на 01.01.2015 г., по оценке Росстата, в РФ было зарегистрировано 146 310 418 постоянных жителей). Преимущественно увеличение распространенности СД отмечается за счет СД 2-го типа, что соответствует глобальным мировым тенденциям роста распространенности и увеличения доли СД 2-го типа среди всех пациентов с СД. В среднем в РФ доля пациентов с СД 1-го типа составила 5,6%, с СД 2-го типа – 92,2%, с другими типами СД – 2,2%. Диабетическая невропатия регистрировалась у 38,4% пациентов с СД 1-го и 19% пациентов с СД 2-го типа. Показатели частоты невропатии варьировали при СД 1-го типа в диапазоне от 10,2% (Свердловская область) до 60,4% (Чувашская Республика); при СД 2-го типа – от 6,5% (Владимирская область) до 38,2% (Чеченская Республика) [4].

Распространенность ДПН широко варьирует в различных странах и этнических группах, что может определяться как клиническим различием обследованных когорт больных и разнообразием используемых критериев диагностики ДПН, так и генетическими факторами, влияющими на формирование оксидантного стресса [5, 6].

Диагностика ДПН в эпидемиологических и когортных исследованиях должна основываться на стандартных критериях, что позволит сопоставлять распространенность ДПН в различных странах, регионах и этнических группах, а также в клинически различных группах больных (амбулаторных, стационарных и т.д.). Принято, что оптимальным методом, позволяющим судить о наличии ДПН у пациентов с СД, является разработанный в клинике Мейо так называемый композиционный счет – NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Low Limb – Счет невропатических знаков в ногах) + 7 электрофизиологических тестов [7]. Важно опираться при выявлении ДПН не на сенсорные феномены, отмечаемые самими больными (например, шкала TSS – Total Symptom Score – Общая Шкала Симптомов) (рис. 1) [8], а на наличие неврологического дефицита, который в большей мере отражает функциональное и морфологическое состояние соматических нервных волокон. Именно в этой связи используется шкала NIS-LL, оценивающая силу мышц, состояние рефлексов и чувствительности в ногах (рис. 2). При электрофизиологическом (ЭМГ) обследовании анализируют амплитуды М-ответа, скорости проведения возбуждения (СПВ) и резидуальной латенции (РЛ) при стимуляции двигательных нервов (n.peroneus, n.tibialis), а также амплитуду чувствительного (S) ответа и СПВ при антидромной или ортодромной стимуляции чувствительного нерва (n.suralis).

При проведении эпидемиологических исследований и выявлении распространенности ДПН важно определение

Рисунок 2. Шкала NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limb – Шкала неврологического дефицита в ногах)

МЫШЕЧНАЯ СИЛА

1. Сгибание бедра
2. Разгибание бедра
3. Сгибание колена
4. Разгибание колена
5. Сгибание голеностопного сустава
6. Разгибание голеностопного сустава
7. Разгибание пальцев стопы
8. Сгибание пальцев стопы

РЕФЛЕКСЫ

9. Коленный
10. Ахиллов

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

(большой палец: терминальная фаланга)

11. Тактильная
12. Болевая
13. Вибрационная
14. Мышечно-суставное чувство

ОБЩИЙ СЧЕТ: Левая сторона + Правая сторона = Сумма

Мышечная сила: 0 – норма, 1 – снижение силы на 25%, 2 – снижение силы на 50%, 3 – снижение силы на 75%, 4 – паралич.

Рефлексы: 0 – норма, 1 – снижение, 2 – отсутствие.

Чувствительность: 0 – норма, 1 – снижение, 2 – отсутствие.

представленности различных стадий ДПН в обследуемых когортах больных, т. к. это может позволить спланировать диагностические, лечебные и профилактические мероприятия для больных СД в масштабах различных регионов и всей страны. Принципы определения стадий ДПН разработаны Р. Дуск из клиники Мейо и подтверждены на совещании Торонтской группы ведущих экспертов по ДПН в 2010 г. [9, 10]. Пациентов без ДПН по данным клинического и ЭМГ-обследования обозначают как ДПН-0. Больные, имеющие ДПН (по данным ЭМГ) и допустимые 2 балла по шкале NIS-LL, но не предъявляющие каких-либо невропатических жалоб, относятся к стадии ДПН-1. К стадии ДПН-2 относят больных с ДПН, у которых выявляются изменения при ЭМГ-обследовании, имеется неврологический дефицит по шкале NIS-LL > 2 баллов и типичные невропатические сенсорные феномены (боль, жжение, онемение, парестезии). В том случае если ДПН вызывает нарушение социальной и/или трудовой адаптации, можно говорить о стадии ДПН-3.

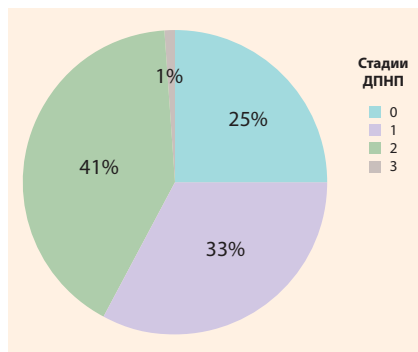
В период 2012–2015 гг. нами проведено когортное обследование с использованием шкал TSS и NIS-LL, ЭМГ (7 тестов) 103 больных СД 2-го типа, госпитализированных в отделение диабетологии и общей эндокринологии Университетской клиники №2 ФГБОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных по полу, возрасту и длительности СД

Параметры	Общая группа n = 103	Мужчины n = 32	Женщины n = 71
Возраст (годы)	58,5 ± 8,6	55,9 ± 8,6	59,7 ± 8,5
Длительность СД (годы)	6,4 ± 5,5	5,6 ± 4,1	6,8 ± 6,0
ДПН "-" (n)	26	7	19
ДПН "+" (n)	77	25	52

Из 77 (74,7%) больных с ДПН 32,5% составили мужчины и 67,5% – женщины. Средний возраст пациентов в группе с ДПН 59,2 ± 8,6 года. Средняя длительность СД составила 6,7 ± 5,7 года. ДПН не выявлено у 26 (25,2%) больных (26,9% мужчин и 73,1% женщин), чей средний возраст составил 55,6 ± 8,1 года, при длительности СД 5,4 ± 3,3 года. В исследуемой когорте больных СД 2-го типа выявлена значительная распространенность ДПН, которая составила 74,7% (n = 77). Следует отметить высокую частоту выявления ДПН в обследованной когорте больных, что, возможно, связано с включением в когорту исключительно стационарных пациентов. Вместе с тем, по данным некоторых исследований, частота выявления ДПН у стационарных больных составляет чуть более 30%

Рисунок 3. Стадии ДПН у обследованных больных с СД 2-го типа (n = 103)



[11]. Нельзя исключить, что в последние годы в стационар госпитализируются более тяжелые больные (только по необходимости), что определило столь высокую распространенность ДПН у обследованной когорты.

При распределении больных с ДПН в исследованной когорте по стадиям несколько неожиданной оказалась высокая частота выявления симптомной ДПН (2-я стадия) – 41%, в то время как частота выявления субклинической стадии (ДПН-1) составила только 33% (рис. 3). Такое распределение стадий ДПН у больных СД 2-го типа существенно отличалось от выявленного нами у стационарных больных СД 1-го типа, у которых частота выявления первой стадии составила 45,8%, а второй стадии – только 17,5% [12].

Достаточно высокая частота выявления субклинической (1-я стадия) ДПН обуславливает необходимость более широкого использования ЭМГ для обследования больных СД, т. к. при отсутствии такого обследования огромное число больных с уже имеющейся патологией периферических нервов не будут получать патогенетического лечения, которое им, безусловно, требуется.

В последние годы во всем мире активно развиваются методы очень ранней диагностики поражения тонких волокон, которые страдают в первую очередь у больных СД. К инвазивным методам относится панч-биопсия кожи стоп с последующим иммуногистохимическим анализом плотности нервных волокон с использованием маркера нервной ткани PGP 9,5, а к неинвазивным методам – исследование плотности тонких нервных волокон в роговице с помощью конфокального микроскопа [13]. Целесообразность столь детального исследования состояния тонких волокон диктуется в первую очередь необходимостью назначения лечения на самых ранних стадиях поражения нервов.

Патогенетическое лечение ДПН определяется механизмами поражения клеточных структур при гипергликемии. Согласно современным представлениям, развитие клеточной патологии при СД определяется двумя основными процессами: нарушением метаболизма и изменениями кровотока в сосудах микроциркуляторной системы, тесно связанными с развитием при СД оксидантного стресса [14]. Основными широко используемыми препаратами для патогенетического лечения ДПН, доказавшими свою эффективность в масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), являются антиоксиданты, уменьшающие выраженность оксидативного стресса (альфа-липоевая кислота, Актонегин®), препараты тиамин, уменьшающие выраженность метаболических нарушений в нерве (бенфотиамин). Существует также большое количество препаратов, действующих на различные механизмы нарушений метаболизма и кровотока в системе микроциркуляции: ингибиторы альдозоредуктазы, γ-лениленовая кислота, аналоги простаглицина, фактор роста

нервов, ацетил-L-карнитин, трайкор и многие другие, которые в настоящее время используются при ДПН мало или требуют проведения дополнительных РКИ [15].

В неврологической, терапевтической и хирургической практике широко используется для лечения различных состояний, сопровождающихся ишемией и гипоксией, а следовательно, оксидантным стрессом, препарат Актовегин® («Такеда», Япония) [16–20], который представляет собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом двойной ультрафильтрации из крови телят. В состав препарата входят более 200 низкомолекулярных соединений (менее 5 000 Да), это исключает попадание опасных частиц, например, таких как прионы. Актовегин® представляет собой смесь природных веществ неорганической (электролиты – натрий, калий, кальций, магний, хлориды, соединения азота) и органической (ацетат, лактат, аминокислоты, гликофинголипиды, инозитолфосфолипосахариды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, антиоксидантные ферменты, нуклеозиды) природы.

Актовегин® не является классическим препаратом, действующим на конкретный механизм, определяющий клеточную или органную патологию, он обладает плейотропными эффектами. Препарат оказывает инсулиноподобный эффект и стимулирует метаболизм глюкозы, активируя транспорт глюкозы внутрь клетки через белки-переносчики (GLUT1, GLUT4), не взаимодействуя с рецепторами к инсулину, что важно для больных СД 2-го типа с инсулинорезистентностью [21]. Актовегин® увеличивает поглощение тканями кислорода, что повышает устойчивость клеток к гипоксии [22]. В результате поступления кислорода в ткани возрастает образование макроэргических фосфатов (АТФ, АДФ), уменьшается энергетический клеточный дисбаланс. Улучшение кровотока в системе микроциркуляции под действием препарата Актовегин® связано с нормализацией эндотелий-зависимых реакций, что отражает увеличение кислородного метаболизма сосудистой стенки [19]. Антиоксидантный эффект препарата Актовегин® реализуется за счет снижения образования активных форм кислорода. Препарат также регулирует уровень маркеров индукции апоптоза (каспазы-3), обеспечивая тем самым защиту клеток от гибели путем апоптоза [17, 23]. Показано, что у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью Актовегин® снижает образование активных форм кислорода, причем эти эффекты носят четкий дозозависимый характер [20]. Актовегин® улучшает проведение возбуждения по чувствительным волокнам и уменьшает апоптоз в волокнах седалищного нерва за счет уменьшения активности PARP (сигнальных полимераз), что подчеркивает влияние препарата на патогенетические механизмы формирования клеточного поражения при СД [24].

Механизмы действия препарата Актовегин® предопределили интерес к его использованию у больных СД, т. к. при этом заболевании клеточная патология связана и с метаболическими нарушениями, и с изменением кровотока в системе микроциркуляции. Основные исследования по оценке его эффективности проведены при диабетическом поражении периферических нервов (ДПН).

Изучено действие таблеток Актовегин® у больных с ДПН в рамках РКИ: одна группа из 35 больных получала плацебо, другая группа из 35 больных – таблетки Актовегин® (по 600 мг 3 раза в день) в течение 24 недель [25]. Улучшение состояния больных в группе лечения препаратом Актовегин® отмечено у большинства пациентов через 8 недель после начала лечения, а оптимальный эффект достигался через 16 недель лечения. Показано достоверное улучшение на фоне лечения препаратом Актовегин® по сравнению с группой плацебо практически всех клинических показателей: расстояния ходьбы без боли, сухожильных рефлексов, поверхностной и глубокой чувствительности ($p < 0,01$). СРВ достоверно ($p < 0,001$) увеличивалась в группе лечения по сравнению с группой плацебо.

В рамках открытого исследования Актовегин® применяли для лечения ДПН у 24 больных с СД 1-го и 2-го типов в виде ежедневных инфузий в течение 20 дней [26]. Критериями эффективности служили клинические показатели, данные исследования периферического кровотока и результаты ЭМГ-обследования. Отмечено улучшение клинического состояния больных в виде уменьшения болевого синдрома, улучшения чувствительности и сухожильных рефлексов, увеличения силы мышц. Реовазография показала улучшение кровотока в ногах, а ЭМГ-обследование – увеличение амплитуды М-ответа и СРВ при стимуляции нервов ног.

В исследовании Моргоевой Ф.Э. с соавт. изучена эффективность внутривенной терапии препаратом Актовегин® больных с СД 2-го типа [27]. Исследование показало, что лечение препаратом Актовегин® приводит у больных СД 2-го типа к регрессу клинических проявлений ДПН, что подтверждалось как уменьшением субъективных симптомов, так и улучшением объективных показателей функционального состояния периферических нервов (ЭМГ и количественное сенсорное тестирование). Несмотря на то что все исследования клинической эффективности препарата Актовегин® при ДПН показали целесообразность его использования, требовалось проведение масштабного контролируемого исследования с большим числом больных в группе лечения и группе плацебо.

Так, в 2009 г. опубликованы результаты крупного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению клинической эффективности и безопасности препарата Актовегин® у больных СД 2-го типа с ДПН, которое проводилось в 26 клинических центрах России, Украины, Казахстана и включало 567 больных [30]. Пациенты были рандомизированы на две группы и получали сначала 20 внутривенных инфузий препарата Актовегин® (250 мл 20%-ного раствора) или плацебо, а затем в течение 140 дней Актовегин® или плацебо по 600 мг 3 раза в день в виде пероральной формы. Первичными критериями эффективности препарата в исследовании были шкала TSS и порог вибрационной чувствительности, который определялся биотензиометром. Вторичными критериями эффективности служили шкала NIS-LL и показатели качества жизни. Наилучшие результаты отмечены в отношении неприятных ощущений у больных в ногах, причем достоверное улучшение

Таблица 2. Изменения ключевых показателей к концу исследования [30]

	Актовегин® n = 276	Плацебо n = 276	Разница (95% доверительный интервал)	P
Оценка по шкале TSS	-5,5 ± 2,6	-4,7 ± 2,9	-0,86 (-1,22, -0,50)	< 0,0001
«Стреляющая» боль	-1,2 ± 1,2	-1,0 ± 1,2	-0,20 (-0,32, -0,08)	0,0015
Жгучая боль	-1,5 ± 1,1	-1,3 ± 1,2	-0,26 (-0,38, -0,14)	< 0,0001
Парестезия	-1,3 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	-0,21 (-0,33, -0,09)	0,0007
Онемение	-1,4 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	-0,24 (-0,38, -0,10)	0,0010
Порог вибрационной чувствительности	-3,6 ± 4,5	-2,9 ± 4,7	-5% (-9%, -1%)	0,017
Сенсорная функция по шкале NIS-LL	-2,1 ± 2,1	-1,7 ± 2,1	-0,38 (-0,64, -0,12)	0,0045
Психическое здоровье по опроснику SF-36	5,5 ± 10,6	3,8 ± 10,1	1,53 (0,17, 2,88)	0,027

отмечалось как по суммарной оценке всех симптомов, так и в отношении каждого конкретного симптома (табл. 2). Выявлено достоверное уменьшение сенсорного неврологического дефицита. Уменьшение порога вибрационной чувствительности было высокодостоверным при использовании препарата Актовегин® по сравнению с плацебо и составило 3,5 балла, что может иметь большое прогностическое значение. Так, в мультицентровом исследовании Abbott A. и соавт. были получены свидетельства того, что увеличение порога вибрационной чувствительности на 1 единицу (1 балл) увеличивает риск развития первой язвы стопы на 5,6% [28]. Таким образом, полученный эффект препарата Актовегин® может свидетельствовать о его потенциальном влиянии на предупреждение развития язв стопы. Также в течение всего исследования проводилось определение уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c). Результаты свидетельствуют о том, что эффективность лечения связана с действием препарата, а не с изменением контроля СД. Показано значимое улучшение качества жизни (по шкале психического здоровья) в группе препарата Актовегин® по сравнению с плацебо. Отмечено, что группы пациентов, получавших Актовегин® и плацебо, имели сравнимый профиль безопасности [29, 30]. Проведенные исследования позволяют считать, что Актовегин® может быть использован для лечения ДПН у больных со 2-й стадией ДПН, т. к. больные именно с этой стадией ДПН включались во все открытые исследования и РКИ.

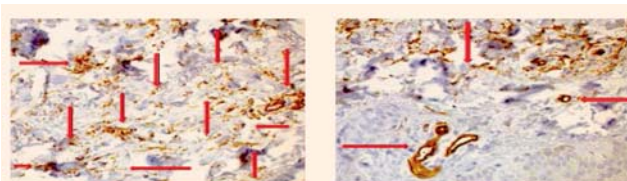
Все РКИ по изучению эффективности и безопасности различных лекарственных препаратов при ДПН проведены на когортах больных с симптомной диабетической полиневропатией – 2-я стадия ДПН, т. к. основой анализа были изменения по шкалам TSS и NIS-LL, т. е. сенсорной симптоматики и неврологического дефицита. Вместе с тем основная масса больных СД, по данным изучения распространенности ДПН, имеет субклиническую форму как при 1-м, так и при 2-м типе сахарного диабета.

Практически полное отсутствие данных по изучению состояния периферической нервной системы при лечении препаратами различных фармакологических групп у больных с субклинической формой ДПН связано с тем, что стандартных конечных точек эффективности лечения (жалобы и неврологический дефицит) у этих больных нет.

Нами проведено исследование эффективности применения препарата Актовегин® при субклинической форме ДПН у 30 больных СД 2-го типа в возрасте 57,6 ± 6,8 лет, 24 женщин и 6 мужчин, средний ИМТ – 33,6 кг/м² и средней длительностью СД 2,3 ± 2,3 лет, не имевших артериальной гипертензии (126 ± 13/76 ± 10) и гиперлипидемии, средний HbA1c – 6,5 ± 0,5%. Наличие ДПН подтверждено при ЭМГ-обследовании – изменения не менее 2 показателей в 2 и более двигательных и чувствительных периферических нервах ног. Всем больным проводилось исследование состояния микроциркуляции в ногтевом ложе второго пальца кисти на компьютерном капилляроскопе GY-0,04 (Россия). Для исследования состояния тонких волокон и сосудистого обеспечения кожи проводили панч-биопсию кожи голени для иммуногистохимического анализа плотности нервных волокон (маркер PGP 9,5) в эпидермисе и дерме, а также анализ содержания эндотелия в дерме (маркер CD 34). Контролем служили биоптаты, взятые у 10 здоровых волонтеров того же возраста. Выявлена достоверно большая плотность нервных волокон у здоровых волонтеров в биоптатах кожи по сравнению с больными СД 2-го типа с субклинической ДПН и снижение содержания структур эндотелия в коже у обследованных больных (рис. 4) (p < 0,05).

Обследование больных проводилось до и после курса лечения препаратом Актовегин® (10 инфузий 250,0 мл 20%-ного раствора и затем прием таблеток Актовегин® в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 5 месяцев). В группе больных с субклинической ДПН после лечения препаратом Актовегин® в повторном биоптате определялось достоверное (p < 0,05) увеличение плотности нервных волокон [31], а также содержание эндотелиальных структур. После лечения препаратом Актовегин® отмечено достоверное улучшение основных характеристик капиллярного кровотока, в основном отражающих реологические свойства крови.

Кроме того, отмечено улучшение функционального состояния периферических нервов после лечения препаратом Актовегин® (табл. 3).

Рисунок 4. Сосудистый маркер типа CD34**Здоровый волонтер****Пациент с сахарным диабетом**

По сравнению со здоровым добровольцем у пациента с СД2 количество фибробластов и макрофагов в препарате резко снижено, степень выраженности ангиогенеза минимальная

Таблица 3. Сравнение ЭМГ пациентов до и после лечения

Исследуемые параметры	До лечения n = 30	После лечения n = 30
N.peroneus амплитуда М-ответа (n > 3,5 мВ)	5,0 ± 7,7	5,0 ± 7,4
N.peroneus CPB (n > 40 м/с)	46,0 ± 1,0	47,0 ± 1,2
N.peroneus резидуальная латентность (n < 3,0 мс)	2,42 ± 0,5	2,20 ± 0,5
N.tibialis амплитуда М ответа (n > 3,5 мВ)	5,8 ± 1,8	6,7 ± 1,5
N.tibialis CPB (n > 40 м/с)	43,0 ± 1,6	45,0 ± 1,1
N.tibialis резидуальная латентность (n < 3,0 мс)	1,8 ± 0,5	1,7 ± 0,1
N.suralis амплитуда S-ответа (n > 5,0 мкВ)	4,0 ± 6,0	7,0 ± 14,8
N.suralis CPB (n > 40 м/с)	40,6 ± 15,0	48 ± 12,0

По результатам t-тестов сравнения средних в группах до и после лечения препаратом Актовегин® обнаружены достоверные различия в показателях CPB ($p = 0,03$) и РЛ ($p = 0,01$) для малоберцового нерва, амплитуды М-ответа

($p = 0,01$) и CPB ($p = 0,02$) для большеберцового нерва, амплитуды S-ответа ($p = 0,002$) и CPB ($p = 0,01$) для икроножного нерва.

С клинической и патофизиологической точки зрения не вызывает сомнения, что обладающий антигипоксантным и антиоксидантным действием Актовегин® может широко применяться при столь распространенном неврологическом осложнении СД как диабетическая полиневропатия. Особый интерес представляет его возможность влиять на состояние периферических нервов при субклинической форме ДПН, когда имеется только изменение морфологических и электрофизиологических характеристик периферических нервов, но еще не сформирована клиника диабетической полиневропатии. Число больных СД во всем мире стремительно увеличивается, сахарный диабет 2-го типа «молодеет», а лечение, как правило, назначается на фоне уже сформированного довольно выраженного поражения периферических нервов. Исследование эффективности лечения препаратом Актовегин® на стадии субклинической диабетической полиневропатии открывает новые перспективы для предотвращения инвалидизации больных.



ЛИТЕРАТУРА

- Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет*, 2016, 19(1): 24-29.
- Karabouta Z, Barnett S, Shield JP et al. Peripheral neuropathy is an early complication of type 2 diabetes in adolescence. *Pediatr Diabet*, 2008, 9: 110-4.
- IDF Diabetes Atlas – 4th ed., 2009.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 5-23.
- Nikitin AG, Chudakova DA, Strokov IA et al. Leu54Phe and Val762Ala polymorphisms in the poly(ADP-ribose)polymerase-1 gene are associated with diabetic polyneuropathy in Russian type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79(3): 446-452.
- Babizhayev MA, Strokov IA, Nosikov VV et al. The role of oxidative stress in diabetic neuropathy: generation of free radical species in the glycation reaction and gene polymorphisms encoding antioxidant enzymes to genetic susceptibility to diabetic neuropathy in population of type 1 diabetic patients. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3): 1425-1443.
- Dyck PJ, Davis JL, Litchy WJ et al. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*, 1997, 49: 229-239.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicenter randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*, 1995, 38: 1425-1433.
- Dyck PJ, Dyck PJ. Diabetic polyneuropathy. In Dyck PJ, Thomas PK ed. "Diabetic polyneuropathy", 2nd ed., Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1999: 255-278.
- Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293.
- Show JE, Zimmet PZ, Gries et al. Epidemiology of diabetic neuropathy. In Greis F.A. et al (eds). *Textbook of diabetic neuropathy*. Stuttgart/New York: Thieme. 2003: 64-82.
- Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С., Зилова А.В., Ахмеджанова Л.Т. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа. *Нервно-мышечные болезни*, 2012, 1: 25-31.
- Ziegler D, Papanas N, Zhivov A et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*, 2014, 63(7): 2454-2463.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*, 2005, 54: 1615-1625.
- Ziegler D. Современные принципы ведения больных с диабетической полиневропатией. *Нервно-мышечные болезни*, 2012, 2: 3-19.
- Кунц Г., Шуман Г. Использование актовегина при умеренно выраженной деменции: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. *Неврологический журнал*, 2004, 1: 40-44.
- Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, Pflüger M, Guekt A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci.*, 2012, 322(1): 222-227.
- Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Кабанов А.А. и др. Возможности метаболической терапии у больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. *Consilium medicum*, 2006, 2.
- Учкин И.Г., Зудин А.М., Багдасарян А.Г. и др. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микрососудистого русла. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 23: 42-51.
- Асташкин Е.И., Глейзер М.Г. и др. Актовегин снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови пациентов с сердечной недостаточностью и подавляет развитие некроза перевязываемых нейронов человека линии SK-N-SH. *Доклады Академии наук*, 2013, 448(2): 232-235.
- Jacob S, Dietze GJ, Machicao F et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with hemodialysate. *Arzneimittelforschung*, 1996, 3: 269-272.
- Reichel H, Weiss C, Leichtweiss HP. The effects of a blood extract on the oxygen uptake of isolated artificially perfused kidneys and skeletal muscles in rats. *Arzneim-Forsch*, 1965, 15: 756-757.
- Elmlinger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and antioxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromolecular Med*, 2011, 13(4): 266-274.
- Dieckmann A, Kriebel M, Andriambeloson E et al. Treatment with Actovegin improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2011, 120(5): 132-138.
- Jansen W, Beck E. Лечение диабетической полинейропатии. Контролируемое двойное слепое исследование. В сб. «Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии». М., 2005: 11-20.
- Яворская В.А., Егоркина О.В., Машкин О.Н. и др. Клинический опыт применения Актовегина при диабетической полинейропатии. В сб. «Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии». М. 2005: 27-30.
- Моргоева Ф.Э., Аметов А., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина. *PMЖ*, 2005, 6: 302-304.
- Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*, 1998, 21(7): 1071-5.
- Строков И.А. Результаты плацебо-контролируемого многоцентрового исследования «Актовегин по сравнению с плацебо у пациентов с диабетической полиневропатией». *Атмосфера. Нервные болезни*, 2009, 4: 17-21.
- Ziegler D, Movsesyan L, Mankovskov B, Gurieva I, Zhangentkhan A, Strokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with Actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2009, 32(8): 1479-1484.
- Строков И.А., Фокина Ф.С., Зилова Ф.В. Актовегин в лечении неврологических осложнений сахарного диабета. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*, 2015, 43(5): 20-27.

Н.Д. САМХАЕВА¹, О.Е. ЗИНОВЬЕВА², д.м.н., профессор, А.Ю. ЕМЕЛЬЯНОВА¹, Н.С. ЩЕГЛОВА¹, Д.О. КАЗАКОВ³¹ Университетская клиническая больница №3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова³ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

СЛУЧАЙ ПОДОСТРОГО РАЗВИТИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ НАРУШЕНИЙ

У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ

Представлен клинический случай подострого развития вялого тетрапареза с нарушениями чувствительности по периферическому полиневропатическому типу на фоне запоя у пациентки, злоупотребляющей алкоголем. Обсуждаются патогенетические механизмы подострого развития нервно-мышечных нарушений, вопросы дифференциальной диагностики, а также тактика ведения пациентов с алкогольной полиневропатией и миопатией.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, запойные состояния, алкогольная полиневропатия, алкогольная миопатия.

N.D. SAMKHAJEVA¹, O.E. ZINOVYEVA², MD, Prof., A.Y. EMELJANOVA¹, N.S. SCHEGLOVA¹, D.O. KAZAKOV³¹ University Clinical Hospital №3 of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov³ Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

A CASE OF SUBACUTE NEUROMUSCULAR DISORDERS IN A PATIENT WITH CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

The article tells about a clinical case of subacute flaccid tetraparesis with peripheral polyneuropathy against a background of dipsomania in a patient who abused alcohol. The pathogenetic mechanisms of subacute development of neuromuscular disorders, differential diagnosis and the treatment approach for patients with alcoholic polyneuropathy and myopathy are discussed.

Keywords: chronic alcohol intoxication, drunkenness, alcoholic polyneuropathy, alcoholic myopathy.

Осложнения алкогольной болезни со стороны периферической нервной системы представлены двумя самостоятельными нозологическими формами: алкогольной полиневропатией и миопатией, для которых характерен полиморфизм клинических проявлений. Обсуждаются особенности течения токсической и дефицитарной алкогольной полиневропатии, а также возможность их сочетания [1, 2]. Среди клинических вариантов алкоголь-индуцированного поражения скелетных мышц наиболее частым и при этом наименее изученным является хроническая алкогольная миопатия (ХрАМ). Наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе развития ХрАМ, является снижение синтеза белка скелетных мышц при отсутствии активации процессов протеолиза [3–5]. Алкогольная полиневропатия и миопатия развиваются независимо друг от друга, однако нередко сочетаются [3, 6]. Жалобы пациентов на слабость в конечностях и изменения в неврологическом статусе в виде периферических парезов могут быть проявлением как невралного, так и мышечного поражения, а также их сочетания. Остро-подострое развитие периферических двигательных и чувствительных нарушений у пациентов с алкогольной интоксикацией указывает на необходимость проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями периферического нейромоторного аппарата, такими как воспалительные демиелинизирующие полиневропатии, воспалительные миопатии, токсические и метаболические невропатии и миопатии. Приводим собственное наблюдение.

Клинический случай. Пациентка Е., 39 лет, поступила в клинику с жалобами на слабость и жгучие боли в ногах, больше в стопах, а также в кистях, неустойчивость при ходьбе, снижение веса. Из анамнеза заболевания известно, что за 3 мес. до госпитализации во время запоя перенесла острое отравление некачественным алкоголем, проявлявшееся тошнотой, многократной рвотой. Через 3–4 нед. появилось ощущение жжения в стопах, которое в течение месяца распространилось до уровня голеней. В это же время появилась и постепенно нарастала слабость в ногах – сначала в стопах, а затем и в бедрах, приводящая к падениям. Постепенно присоединилась слабость в кистях. За 2 мес. пациентка похудела на 5 кг. Обследована амбулаторно. Выявлено снижение уровня гемоглобина до 108 г/л (норма 120–150), эритроцитов – $2,26 \times 10^{12}$ (норма 3,7–4,7), ускорение СОЭ от 22 до 60 мм/ч (норма 5–15) при повторных исследованиях. В биохимическом анализе крови выявлялось повышение щелочной фосфатазы до 322 ед/л (норма 35,0–105,0), гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТ) до 1 369 ед/л (норма <32), аланин-трансаминазы до 66 ед/л (норма <33,0) и аспартатамино-трансферазы (АСТ) – 254 ед/л (норма <33,0), С-реактивный белок – 7,0 мг/дл (норма <5,0). Также проводилось исследование уровня витамина В12 – 375 пг/мл (норма 187–883) и фолиевой кислоты – 5,6 нг/мл (норма 3,1–20,5). УЗИ брюшной полости: гепатомегалия, спленомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы. Эзофаго-гастродуоденоскопия: поверхностный гастрит, хрониче-

ский рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, дуоденогастральный рефлюкс, косвенные признаки патологии панкреатобилиарной системы. Компьютерная томография брюшной полости: признаки жировой дистрофии печени, гепато- и спленомегалии. Косвенные признаки портальной гипертензии. Умеренные диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. Диагноз: стихающая атака острого алкогольного гепатита на фоне алкогольного цирроза печени с синдромом портальной гипертензии. Макроцитная анемия. Хронический панкреатит. Токсическая полиневропатия. При поступлении в отделение гепатологии пациентка передвигалась с опорой на трость в связи со слабостью в ногах. Проводилось лечение: гепатопротекторы, препараты альфа-липоевой кислоты, витамины группы В, фолиевая кислота. На фоне терапии отмечался положительный эффект в виде уменьшения выраженности диспептических расстройств, сохранялась слабость в кистях, нижних конечностях, ощущение жжения в голенях и стопах. В связи с наличием неврологической симптоматики пациентка госпитализирована в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. Состояние при поступлении средней тяжести. Астенического телосложения, пониженного питания. Индекс массы тела = 14,69 кг/м² (норма 18–25). Кожные покровы чистые, обычной окраски. Пальмарная эритема («печеночные ладони»). АД 120/80 мм рт. ст. ЧСС 83 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под реберной дуги на 2 см. В неврологическом статусе: сознание ясное. Положительные симптомы орального автоматизма: хоботковый, ладонно-подбородочный. Периферический тетрапарез со снижением силы в руках: проксимально – 5 баллов, дистально – 4 балла; в ногах: проксимально – 3 балла, дистально 4 балла. Тонус мышц конечностей снижен. Подъем из положения глубокого приседания затруднен, поднимается с помощью рук. Невозможна ходьба на косяках и пят-

ках. Снижение поверхностной чувствительности по полиневропатическому типу в виде «перчаток» и «гольф». Снижение вибрационной чувствительности в стопах до 5 баллов. Сухожильные рефлексы с рук симметричные средней живости, с ног не вызываются. Пальце-носовую пробу выполняет с интенцией, проба на дизметрию – положительная. Выполнение пяточно-коленной пробы затруднено в связи с наличием пареза в ногах. Тазовые функции контролирует. В клиническом анализе крови сохраняется анемия: гемоглобин 112 г/л (норма 120–150), эритроциты $3,13 \times 10^{12}$ (норма 3,7–4,7), СОЭ 20 мм/ч (норма 5–15), однако в сравнении с результатами месячной давности отмечается положительная динамика указанных показателей. В биохимическом анализе крови: ГГТ – 233 ед/л (норма <32), АЛТ – 28 ед/л (норма <33,0), АСТ – 70 ед/л (норма <33,0). Уровень креатинфосфокиназы (КФК) – 92 ед/л (норма <167), креатинин – 64 мкмоль/л (норма 50–98), калий – 4,7 ммоль/л (норма 3,5–5,1). Инсулиноподобный фактор роста – 1 (IGF-I) 181 нг/мл (норма 109–284). Маркеры вирусных гепатитов отрицательны. Анализ цереброспинальной жидкости: белок 0,19‰ (норма 0,16–0,33‰), цитоз – 4 клетки в 1 мм³ (норма 0–5). С целью оценки функционального состояния тонких волокон нервов верхних и нижних конечностей проведено количественное сенсорное тестирование. Выявлено повышение порога холодовой чувствительности в кистях и стопах. Показатели тепловой и болевой чувствительности не изменены.

Для оценки состояния толстых миелинизированных волокон нервов верхних и нижних конечностей выполнена электронейромиография (ЭНМГ). Выявлено поражение двигательных и чувствительных волокон нервов ног по типу миелопатии в дистальных и проксимальных сегментах нервов. Поражение чувствительных волокон нервов верхних и нижних конечностей в виде сочетания миело- и аксонопатии (табл. 1).

Таблица 1. Результаты ЭНМГ

Исследуемые нервы	Двигательные волокна				Чувствительные волокна	
	амплитуда, мВ	Скорость распространения возбуждения (СРВ), м/с	Резидуальная латенция (РЛ), мс	F-волна, средняя скорость, м/с	амплитуда, мкВ	СРВ, м/с
Срединный	8,8–8,0 (норма ≥3,5)	45,0 (норма ≥ 50)	2,8 (норма ≤2,5)	52,8 (норма ≥ 50) 0% выпадений (норма до 20%)	8,5 (норма ≥7,0)	43,0 (норма ≥50)
Локтевой	7,9–7,2 (норма ≥4,5)	49,0 (норма ≥ 50)	1,9 (норма ≤2,5)		16,4 (норма ≥5,0)	39,0 (норма ≥50)
Бедренный	4,6 (норма ≥ 3,5)		4,6 м (норма до 4,2)			
Малоберцовый	3,0–2,4 (норма ≥ 3,0)	36,0 (норма ≥ 40)	3,1 (норма ≤ 3,5)		Ответ не получен (норма ≥5,0)	
Большеберцовый	10,7–7,2 (норма ≥ 3,5)	37,0 (норма ≥ 40)	2,8 (норма ≤ 3,5)	37,1 (норма ≥ 40) 0% выпадений (норма до 30%)		
Икроножный					2,1 (норма ≥4,2)	33,0 (норма ≥46)

Таблица 2. Данные игольчатой ЭМГ

Исследуемая мышца	Длительность ПДЕ, мс	Амплитуда ПДЕ, мкВ	Спонтанная активность
Четырехглавая мышца бедра справа (латеральная головка)	10,3 (норма 11,8) -13% (норма $\pm 12\%$)	Средняя 1 027 (норма 600–700) Макс. 2 264 (норма 1 000–1 500)	0 ПФ, 0 ПОВ, 0 ПФц (в норме не регистрируются)
Передняя большеберцовая мышца справа	10,0 (норма 11,6) -14% (норма $\pm 12\%$)	Средняя 1 180 (норма 700–900) Макс. 1480 (норма 1 000–1 500)	1 ПФ, 2 ПОВ, 0 ПФц (в норме не регистрируются)

Рисунок 1. МРТ мышц бедер и голени в T1-импульсной последовательности

а. МРТ мышц бедра в T1-импульсной последовательности. Аксиальный срез. Выявляется визуальная гипотрофия передней группы мышц бедра (белые стрелки), а также начальные признаки жировой дегенерации задней группы мышц бедра (черные стрелки)

б. МРТ мышц голени в T1-импульсной последовательности. Аксиальный срез. Выявляются начальные признаки жировой дегенерации во всех группах мышц голени (указаны стрелками)

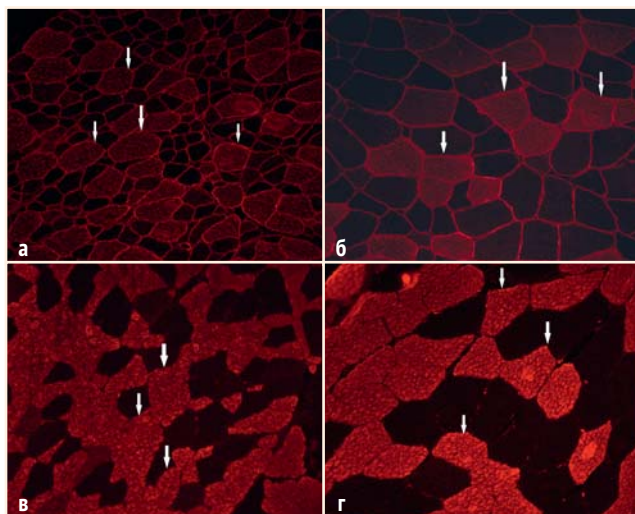
Для уточнения уровня поражения периферического нейромоторного аппарата и выявления денервационной спонтанной активности мышечных волокон методом игольчатой электромиографии (ЭМГ) исследованы латеральная головка четырехглавой мышцы бедра и передняя большеберцовая мышца. Выявленные изменения параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) в виде увеличения амплитуды ПДЕ при близких к норме показателях средней длительности не позволяют дифференцировать невралный и мышечный уровень поражения. Наличие спонтанной денервационной активности в дистальной мышце свидетельствует о текущем денервационном процессе, что более характерно для неврално-го уровня поражения (табл. 2).

Для визуальной оценки состояния скелетных мышц проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц нижних конечностей. При исследовании мышц бедра выявляются начальные проявления жировой дегенерации

с небольшими участками повышения МР-сигнала на T1-импульсной последовательности в задней группе мышц. Визуально отмечается гипотрофия передней группы мышц бедра. При исследовании мышц голени выявляются начальные проявления жировой дегенерации с небольшими участками повышения МР-сигнала на T1-импульсной последовательности от всех групп мышц. Визуально гипотрофии мышц голени нет. В режиме STIR МР-сигнал повышен от задней группы мышц голени (рис. 1).

С целью уточнения уровня и характера поражения периферического нейромоторного аппарата проведено морфологическое и морфометрическое исследование биоптата латеральной головки четырехглавой мышцы бедра. По данным морфологического исследования не выявлено признаков некроза, воспалительной инфильтрации, а также «феномена группировки» мышечных волокон, характерного для денервации. По данным морфометрического исследования определяется уменьшение площади поперечного сечения (ППС) мышечных волокон обоих типов. ППС волокон II типа (быстрых) составила 2 707 $\mu\text{м}^2$ (норма $> 4\,400\ \mu\text{м}^2$), ППС волокон I типа (медленных) – 3 486 $\mu\text{м}^2$ (норма $> 4\,600\ \mu\text{м}^2$) (рис. 2).

Учитывая нарастание неврологической симптоматики в течение 1–1,5 мес. в виде периферических двигательных и чувствительных расстройств, проводился диффе-

Рисунок 2. Морфометрическое исследование площади поперечного сечения мышечных волокон

Иммунофлуоресцентное мечение волокон I типа – «а» пациент, «б» контроль; II типа – «в» пациент, «г» контроль (20-кратное увеличение объектива). Стрелками указаны меченые волокна

ренциальный диагноз с хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатией (ХВДП). Однако дебют заболевания с ощущения жжения в стопах, свидетельствующего о поражении тонких волокон нервов, отсутствие белково-клеточной диссоциации по результатам анализа цереброспинальной жидкости, данные ЭНМГ (отсутствии феномена дисперсии, характерного для демиелинизирующего процесса) делают диагноз ХВДП маловероятным.

Прогрессирующее нарастание двигательных нарушений в проксимальных, а затем и в дистальных отделах ног на фоне ускорения СОЭ, повышения АСТ, АЛТ, С-реактивного белка требовало исключения воспалительной миопатии (полимиозита). Отсутствие болезненности мышц, наличие чувствительных нарушений, нормальный уровень КФК в плазме крови, отсутствие признаков отека мышечной ткани при МРТ мышц ног, отсутствие признаков некроза и воспалительной инфильтрации по данным морфологического исследования позволили исключить воспалительный характер поражения мышц.

Таким образом, у пациентки с длительным токсическим анамнезом на фоне очередного алкогольного эксцесса развиваются двигательные нарушения в виде периферического тетрапареза, в ногах преимущественно проксимального, а также расстройства чувствительности по полиневропатическому типу. Лабораторные показатели указывают на нарушение функции печени. Результаты электрофизиологического обследования свидетельствуют о сочетанном аксональном и демиелинизирующем поражении нервов ног. Выявлены также признаки жировой дегенерации всех групп мышц голени.

Подострое развитие неврологической симптоматики на фоне запойного характера употребления алкоголя в сочетании с дефицитом питания и возможной патологией желудочно-кишечного тракта (синдром мальабсорбции) позволило предположить развитие смешанной (токсической и дефицитарной) полиневропатии. Преимущественно проксимальное симметричное распределение мышечной слабости в ногах, наличие гипотрофии передней группы мышц бедра, выявленное при МРТ мышц, уменьшение ППС волокон I и II типа по данным морфометрического исследования биоптата латеральной головки четырехглавой мышцы бедра указывают на наличие у пациентки хронической алкогольной миопатии.

Клинический диагноз: дистальная симметричная моторно-сенсорная полиневропатия дефицитарного и токсического генеза. Хроническая алкогольная миопатия.

Проводилась терапия препаратами альфа-липоевой кислоты в терапевтической дозе 600 мг/сут в/в капельно №10, с последующим переходом на прием таблетированной формы 600 мг/сут, нейротропными витаминами группы В (Нейробион) – 3,0 в/м №12 с последующим переходом на пероральный прием по 1 таблетке 3 р/день. Двигательная реабилитация включала занятия лечебной физкультурой, массаж. Для купирования невропатического болевого синдрома использовались антиконвульсанты (финлепсин 400 мг/сут). Рекомендован отказ от алкоголя, полноценное сбалансированное питание, продолжить

прием таблетированных форм препаратов альфа-липоевой кислоты 600 мг/сут – курс 8 нед., Нейробиона по 1 таблетке 3 раза – курс 8 недель. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде нарастания мышечной силы в дистальных и проксимальных отделах конечностей, уменьшения жжения в голени и стопах.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном случае у пациентки, длительно злоупотребляющей алкоголем, на фоне запоя отмечалось подострое развитие расстройств чувствительности по полиневропатическому типу, а также двигательных нарушений с симметричным распределением мышечной слабости преимущественно в проксимальных отделах конечностей.

Наиболее частым проявлением алкогольной болезни является алкогольная полиневропатия (АПН). По данным различных авторов, частота клинических форм АПН составляет 9–30%, а субклинических форм – до 50–67% [7]. В патогенезе развития обсуждаются два основных механизма: прямое токсическое действие этанола и его метаболитов и дефицит витаминов группы В, в первую очередь тиамина, возникающий как на фоне алиментарного дефицита во время запоев, так и в результате нарушения всасывания при наличии синдрома мальабсорбции [1, 2, 7].

Наиболее частым проявлением алкогольной болезни является алкогольная полиневропатия. По данным различных авторов, частота клинических форм АПН составляет 9–30%, а субклинических форм – до 50–67%

Клиническими симптомами токсической АПН являются неприятные болезненные ощущения, парестезии в стопах и голени, развивающиеся и нарастающие постепенно в течение нескольких месяцев или лет. Характерно наличие болевого синдрома, болезненных мышечных сокращений (крампи) в ногах. При неврологическом обследовании выявляются нарушения поверхностной, а в тяжелых случаях и глубокой чувствительности в дистальных отделах конечностей, снижение ахилловых рефлексов, слабость в дистальных группах мышц ног, преимущественно в разгибателях стоп. Также отмечаются вегетативные расстройства в виде нарушения потоотделения, изменения окраски кожных покровов, отека и гиперпигментации кожи. В целом сенсорные нарушения доминируют над моторными [1, 7, 8]. В дебюте заболевания у пациентки отмечался болевой синдром, в виде интенсивного чувства жжения в стопах с последующим распространением до уровня коленных суставов, развившийся через месяц после запоя в период абстиненции. Данное состояние расценено как проявление токсической полиневропатии с преимущественным поражением тонких волокон ног. Обращает внимание усиление болевого синдрома в период отмены алкоголя. В ряде исследований показано, что этанол является

селективным ингибитором NMDA-рецепторов. При хронической алкогольной интоксикации возможно компенсаторное повышение активности NMDA-рецепторов после прекращения приема алкоголя с развитием нейрональной гипервозбудимости, что, вероятно, имело место в представленном случае [1].

В патогенезе развития обсуждаются два основных механизма: прямое токсическое действие этанола и его метаболитов и дефицит витаминов группы В, в первую очередь тиамина, возникающий как на фоне алиментарного дефицита во время запоев, так и в результате нарушения всасывания при наличии синдрома мальабсорбции

Более сложным является вопрос дифференциальной диагностики в случаях остро-подострого развития вялого тетрапареза у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Развитие мышечной слабости в дистальных отделах ног в сочетании с парестезиями являются клиническими симптомами АПН с дефицитом тиамина. При данной форме невропатии возможно доминирование как сенсорных, так и моторных нарушений, характерно также острое или подострое развитие симптоматики. При неврологическом обследовании выявляется снижение всех видов чувствительности по полиневропатическому типу, снижение или выпадение сухожильных рефлексов, слабость и гипотрофия дистальных групп мышц конечностей [2, 4, 8]. В представленном случае развитие двигательных нарушений в виде вялого, преимущественно дистального, тетрапареза в течение месяца после появления чувства жжения в стопах и голени, на фоне диспепсических явлений, сопровождающихся снижением массы тела, является проявлением дефицитарной полиневропатии. Таким образом, у пациентки отмечается сочетание токсической и дефицитарной форм АПН.

Обращает внимание, что, наряду с наличием дистальных парезов, у больной выявлялась симметричная слабость в проксимальных группах мышц ног. Пациентка не могла встать из положения низкого приседания без помощи рук. Данные симптомы развились в течение 1–1,5 мес. после запоя параллельно с симптомами АПН. Отсутствие болезненности мышц, нормальный уровень КФК, калия в плазме крови, отсутствие отека мышечной ткани при МРТ-исследовании позволили исключить такие состояния, как острая некротизирующая миопатия, острая гипокалиемическая и воспалительная миопатия.

Ранее наличие симметричной проксимальной мышечной слабости у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией рассматривалось как проявление алкогольной невропатии, приводящей к развитию денервационных изменений скелетных мышц. Но морфологическое исследование биоптатов мышечной ткани у больных с проксимальными парезами на фоне хронической алкогольной интоксикации выявило отсутствие характерных для денервации изменений в виде «феномена группировки» мышечных волокон [9].

Полученные данные позволили утверждать, что хроническая алкогольная миопатия является самостоятельным, независимо развивающимся проявлением алкогольной болезни, которое, однако, может сочетаться с алкогольной полиневропатией [3–5].

ХрАМ характеризуется наличием слабости мышц бедер, тазового и – в ряде случаев – плечевого пояса, затруднением при ходьбе, болезненными судорогами и похуданием мышц. Результаты игольчатой ЭМГ не выявляют характерного миопатического паттерна и признаков денервации мышечных волокон, а уровень КФК в плазме крови, как правило, не превышает норму. Указанные особенности отмечались и в наблюдаемом случае. В настоящее время большинство исследователей считают проведение биопсии проксимальных скелетных мышц (дельтовидная, четырехглавая мышца бедра) с последующим морфологическим и морфометрическим исследованием «золотым стандартом» диагностики ХрАМ [3]. Результаты морфометрического анализа показали наличие атрофии мышечных волокон с уменьшением ППС волокон II типа (быстрых) при относительной сохранности волокон I типа (медленных). В случаях длительного злоупотребления алкоголем возможно уменьшение ППС мышечных волокон обоих типов. Также установлено, что атрофические изменения мышечных волокон не сопровождаются их некрозом и явлениями воспалительной инфильтрации [3, 4, 10, 11]. В биоптате мышечной ткани пациентки выявлено уменьшение ППС обоих типов, что говорит о длительности злоупотребления алкоголем.

К преимуществам препарата Нейробион следует отнести наличие парентеральной (раствор для инъекций) и таблетированной лекарственных форм, что дает возможность комбинировать курсы парентерального и более длительного перорального приема препарата

Наиболее вероятным механизмом развития ХрАМ является снижение синтеза белка в мышечных волокнах, обусловленное в первую очередь снижением интенсивности трансляционных процессов на рибосомах. К основным регуляторам синтеза белка в мышце относят соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста – I (IGF-I) и его основной связывающий белок [12]. Хроническое потребление алкоголя снижает уровень циркулирующего в крови IGF-I в основном из-за снижения синтеза и секреции его печенью [13]. Снижение содержания в мышечной ткани IGF-I может вызывать атрофический процесс, который наблюдается при ХрАМ [3, 12, 13]. В случае нашей пациентки уровень IGF-I оставался в пределах референсных значений, что может быть объяснено острым токсическим поражением печени и возможностью отсроченного изменения данного показателя.

Действие IGF-I в мышечном волокне реализуется посредством сложного каскада сигнальных молекул, ведущей из которых является фермент – mTOR (mam-

malian target of rapamycin) – протеинкиназа, которая играет ключевую роль при передаче сигнала о синтезе белка в скелетной мышце. Помимо инсулиноподобного фактора роста I, mTOR-комплекс может быть активирован аминокислотой лейцин. Имеются данные о положительном эффекте применения лейцинсодержащей смеси, способствующей стимулированию процессов белкового синтеза, что в перспективе может быть использовано с терапевтической целью в случаях ХрАМ [14].

Лечение нервно-мышечных осложнений алкогольной болезни требует комплексного подхода, и в первую очередь представляет собой отказ от приема алкоголя. Не менее важным является восстановление полноценного сбалансированного питания с достаточным количеством витаминов и белка, двигательная реабилитация пациента. В связи с доказанной ролью оксидативного стресса для лечения нервно-мышечных нарушений при алкогольной болезни применяются препараты альфа-липоевой кислоты [15]. В случаях дефицитарной формы АПН широко используются витамины группы В: В1 (тиамин), В6 (пиридоксин), В12 (цианокобаламин), в т. ч. в виде комбинированных препаратов, к которым относится Нейробион («Мерк», Германия). К преимуществам препарата Нейробион следует отнести наличие парентеральной (раствор для инъекций) и таблетированной лекарственных форм, что дает возможность комбинировать курсы парентерального и более длительного перорального приема препарата. При наличии синдрома мальабсорбции целесообразно пролонгировать парентеральное введение препарата. Отсутствие лидокаина в инъекционной форме препарата Нейробион позволяет

снизить риск аллергических и кардиотоксических реакций. Содержание трех витаминов В1, В6 и В12 в таблетированной форме Нейробиона сохраняет преимущество нейротропной терапии после курса инъекций. При наличии у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией синдрома мальабсорбции целесообразно пролонгировать парентеральное введение Нейробиона (6–12 инъекций). Витамины группы В могут назначаться и при отсутствии их дефицита в связи с активным участием в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную деятельность структур нервной системы [16]. Перспективным представляется дальнейшее изучение эффективности лейцин-содержащих смесей для восстановления объема мышечных волокон у пациентов с ХрАМ [17].

Отсутствие лидокаина в инъекционной форме препарата Нейробион позволяет снизить риск аллергических и кардиотоксических реакций

Таким образом, полиморфизм клинических проявлений алкогольной полиневропатии и миопатии, случаи с остро-подострым развитием нервно-мышечных нарушений требуют проведения диагностического поиска с целью исключения воспалительных, токсических, метаболических и дизиммунных полиневропатий и миопатий. Своевременная постановка точного клинического диагноза позволяет провести эффективную этиотропную и патогенетическую терапию.



ЛИТЕРАТУРА

- Ангельчева О.И., Зиновьева О.Е., Яхно Н.Н. Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-Информ, 2009, 70 с.
- Koike H, Iijima M, Sugiura M, Mori K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*, 2003, 54(1): 9-29.
- Зиновьева О.Е., Шенкман Б.С. Алкогольная миопатия. *Неврологический журнал*, 2007, 5: 4-8.
- Sharma SC, Ray RC, Banerjee AK, Lakshmanan C. Chronic muscle wasting in alcoholics – a histochemical and biochemical study. *Indian J Pathol Microbiol*, 1990, 33: 244-249.
- Hunter RJ, Neagoe C, Jarvelainen HA, Martin CR, Lindros KO, Linke WA, Preedy VR. Alcohol affects the skeletal muscle proteins, titin and nebulin in male and female rats. *J. Nutr.*, 2003, 133: 1154-1157.
- Preedy VR, Crabb DW, Farres J, Emery PW. Alcoholic myopathy and acetaldehyde. *Novartis Found Symp*, 2007, 285: 158-177.
- Ангельчева О.И., Зиновьева О.Е. Вопросы патогенеза и лечения алкогольной полиневропатии. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и Психиатрия*, 2005, 3: 73-76.
- Koike H, Mori K, Mitsu K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology*, 2001, 56(12): 1727-32.
- Mills KR, Ward K, Martin F, Peters TJ. Peripheral neuropathy and myopathy in chronic alcoholism. *Alcohol Alcohol*, 1986, 21: 357-362.
- Preedy VR, Adachi J, Ueno Y, Ahmed S, Mantle D, Mullatti N, Rajendram R, Peters TJ. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *European Journal of Neurology*, 2001, 8: 677-687.
- Martin F, Ward K, Slavin G, Levi J, Peters TJ. Alcoholic skeletal myopathy, a clinical and pathological study. *Q J Med*, 1985, 55: 233-251.
- Lang CH, Frost RA. Role of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding proteins in the catabolic response to injury and infection. Anabolic and catabolic signals. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2002: 271-279.
- Lang CH, Frost RA, Svanberg E, Vary TC. IGF-I/IGFBP-3 ameliorates alterations in protein synthesis, eIF4E availability, and myostatin in alcohol-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 286: 916-926.
- Anthony JC, Yoshizawa F, Anthony TG, Vary TC, Jefferson LS, Kimball SR. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr*, 2000, 130: 2413-2419.
- Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л., Тришлер Г. Метаболизм α-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии. *Межд. Мед. журн.*, 2001, 2: 133-142.
- Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Строков И.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. *ПМЖ*, 2009, 17(11): 776-783.
- Lang CH, Frost RA, Deshpande N, Kumar V, Vary TC, Jefferson LS, Kimball SR. Alcohol impairs leucine-mediated phosphorylation of 4E-BP1, S6K1, eIF4G, and mTOR in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 285(6): 1205-1215.

Е.В. КОСТЕНКО ^{1,2}, д.м.н., Л.В. ПЕТРОВА ², к.м.н.¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва² Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТЬЮ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БОТУЛОКСИНА (ОНАБОТУЛОКСИН А*)

Цель исследования – изучение эффективности применения препарата онаботулоксин А (Ботокс®) в комплексной реабилитации больных со спастичностью ноги в раннем восстановительном периоде инсульта. Материал и методы: группу наблюдения составили 31 пациент в раннем восстановительном периоде инсульта с эквиноварусной деформацией стопы с уровнем спастичности не менее 3 баллов. Все пациенты получали в составе комплексной реабилитационной программы инъекции онаботулоксина А в общей дозе 300 ЕД. Оценивали динамику неврологического статуса, спастичности, болевого синдрома, функцию ходьбы и повседневную активность. Результаты и заключение: доказана высокая эффективность Ботокса в виде уменьшения выраженности спастичности, дискомфорта в голени и стопе, облегчения возможности самостоятельного передвижения больного, увеличения скорости ходьбы.

Ключевые слова: реабилитация, постинсультная спастичность, инсульт, эквиноварусная деформация стопы.

E.V. KOSTENKO ^{1,2}, MD, L.V. PETROVA ², PhD in medicine¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Pirogov City Clinical Hospital² Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department
COMPLEX REHABILITATION PATIENTS WITH POST-STROKE SPASTICITY OF THE LOWER LIMB: THE EFFICACY OF BOTULINUM TOXIN (ONABOTULINUMTOXIN A)

The purpose of the study was to examine the effectiveness of the drug of onabotulinumtoxin A (Botox) in complex rehabilitation of patients with post-stroke spasticity of the legs in the early rehabilitation period of stroke. Materials and methods. The study group was comprised 31 patients in the early recovery period after stroke with the presence of equino-varus deformity of the foot with the level of spasticity grade of 3 or more (MAS). All patients received as part of a comprehensive rehabilitation program injections onabotulinumtoxin a (Botox) in a total dose 300 ED. In the process of treatment was evaluated dynamics of neurological status, spasticity, pain, function of walking and everyday activity. Results and conclusion. Proven high efficacy of botulinum neurotoxin type A: reduces the severity of spasticity, the severity of the discomfort in the leg and foot; facilitated the possibility of independent movement of the patient, increases walking speed.

Keywords: rehabilitation, post-stroke spasticity, stroke, equino-varus foot deformity.

Высокая социальная значимость эффективной медицинской реабилитации пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) обуславливает необходимость разработки оптимальных пациент-ориентированных программ с позиций биопсихосоциальной модели инвалидизации. Наиболее частыми причинами, ограничивающими повседневную активность таких пациентов, являются парезы, когнитивные расстройства и нарушения речи. Двигательный дефицит встречается у 77–81% пациентов после перенесенного инсульта [1]. Степень восстановления двигательных функций обратно коррелирует с исходной выраженностью неврологического дефицита (оценка по шкале NIHSS, $r = -0,44$) и постинсультной спастичности (ПС) в раннем

восстановительном периоде (оценка по шкале Эшворта, $r = -0,41$) [2]. Есть данные, что спастичность, требующая специального лечения, развивается примерно у трети пациентов с инсультом. Согласно проведенным в последнее время в ряде европейских стран эпидемиологическим исследованиям выявлен разброс частоты встречаемости ПС во временном интервале от трех месяцев до года: 3 мес. – 19%; 12 мес. – 39%; только в руке – 15%; только в ноге – 18%; в руке и ноге – 67%. По данным других авторов оценки распространенности ПС варьируют, в пределах от 4 до 42,6%. Данные о фазах континуума ПС содержат факты ее распространенности от 4 до 27% в течение 1–4 нед. после инсульта, от 19 до 26,7% в течение 1–3 мес. и от 17 до 42,6% > 3 мес. после перенесенного инсульта [1]. По данным разных исследований, распространенность спастичности через 12 мес. после инсульта составляет 36,0–49,7% [3]. Наиболее значимыми для восстановления дви-

* Согласно классификации Food Drug Administration (FDA).

гательных функций являются первые 6–12 мес. после инсульта [4]. ПС имеет тенденцию к нарастанию в течение первых месяцев после инсульта, что ведет к формированию контрактур, затрудняет самообслуживание, делает уход за пациентом обременительным и оказывает отрицательное влияние на качество жизни больных и их семей [5–8]. Наличие спастичности требует проведения дополнительных реабилитационных мероприятий, что приводит к увеличению прямых затрат, связанных с ОНМК. Так, прямые затраты на лечение лиц с ПС, выживших в течение 12 мес. после инсульта, в 4 раза превышают таковые при терапии пациентов без спастичности [9].

Цель реабилитационных мероприятий индивидуальна в каждом конкретном случае и достигается посредством реализации принципа комплексного пациент-ориентированного подхода для улучшения пассивной и по возможности активной функций; предотвращения формирования контрактур; уменьшения боли и мышечного спазма; улучшения походки, повседневной активности, гигиены и ухода; улучшения качества жизни пациента.

Современные антиспастические лекарственные средства не обладают селективным механизмом действия, и их применение может приводить к ухудшению общего функционального состояния пациента. У некоторых больных эти препараты уменьшают силу здоровых мышц, не оказывая эффекта на ПС [10–14]. Альтернативной стратегией лечения спастичности является локальный химический нейролизис алкоголем или фенолом, что может вызывать потерю чувствительности и дизестезию, затрудняющие восстановление физиологического паттерна ходьбы [15–17]. При лечении ПС с доказанной эффективностью применяется локальное введение БТА, имеющее ряд несомненных преимуществ [18–25]: лечение хорошо переносится и не связано с риском серьезных осложнений; возможность индивидуального выбора таргетных мышц для инъекций и дозы препарата. Ботулинотерапия представляет собой необходимую интегрированную часть комплексного реабилитационного лечения пациентов с ПС [6, 26–28].

В настоящее время известны следующие клинико-диагностические типы ПС ноги: эквиноварусная стопа (подошвенное сгибание и пронация стопы); согнутое бедро-проксимальный флексорный спазм; приведенное бедро; клешневидные пальцы; гиперактивность большого пальца; экстензорная спастичность; паттерн жесткого колена; согнутое колено.

Хотя пациенты испытывают дискомфорт при ходьбе в связи с разогнутым коленом, такая позиция позволяет фиксировать колено и выравнять баланс при ходьбе, обеспечивая функцию опоры. Функциональные возможности нижней конечности у пациента с постинсультным парезом хуже при наличии выраженной спастичности, чем при ее легкой степени. Подошвенная флексия и ротация стопы у пациентов со спастичной нижней конечностью вызывают нарушение опороспособности, подволакивание стопы и подгибание пальцев при ходьбе, снижение скорости движения, формирование болевого синдрома и контрактур [7, 18]. Основная цель лечения ПС ноги

состоит в улучшении функциональных возможностей, самообслуживания, уменьшении боли и дискомфорта, облегчении ухода и устранении имеющегося косметического дефекта [8, 21, 23].

В литературе представлено значительное количество рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, показавших эффективность препаратов БТА при лечении ПС верхней конечности [27–35, 36–38]. Работ, посвященных лечению ПС нижней конечности, не так много. В основном наблюдения в этой области, опубликованные на протяжении последних десятилетий, базируются на небольших выборках пациентов. Большинство подобных исследований ставило целью выяснить, насколько уменьшается выраженность эквиноварусной установки стопы при введении БТА и улучшается функциональная активность конечности [15, 16, 23, 32, 39–44].

Анализ результатов 9 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показал высокий профиль безопасности БТА [14]. Продемонстрировано существенное уменьшение спастичности после однократного введения Ботокса (300 ЕД) и спастичности в голеностопном суставе по сравнению с группой плацебо-терапии ($p < 0,001$) [38]. Данные рандомизированных контролируемых исследований безопасности и эффективности ботулинотерапии при лечении пациентов со спастичностью ноги показали, что эффект сохраняется дольше при использовании больших доз препарата (табл. 1). Длительное существование спастичности ассоциировано с худшими функциональными возможностями конечности и неудовлетворительным восстановлением.

Целью исследования было оценить эффективность препарата Ботокс® в комплексной реабилитации больных с постинсультной спастичностью ноги в раннем восстановительном периоде после инсульта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 31 пациент в раннем восстановительном периоде инсульта, 17 женщин и 14 мужчин, в возрасте от 41 до 75 лет (средний – $58,4 \pm 6,4$ года). Давность перенесенного инсульта колебалась от 28 до 182 дней, составляя в среднем $98,59 \pm 31,9$ дня; преобладали пациенты с давностью инсульта 60–120 дней (71,0%). Ишемический инсульт был у 71,0% больных, геморрагический – у 29,0%. У всех пациентов наблюдалась полушарная локализация очага поражения: в правом полушарии – у 45,2%; в левом – у 54,8%. Основными причинами развития инсульта были артериальная гипертензия, атеросклероз и их сочетание.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 20 до 80 лет; масса тела не менее 50 кг; наличие эквиноварусной деформации стопы (плантарная флексия стопы) с уровнем спастичности 3 балла и более по модифицированной шкале Эшворта (MAS); ранний восстановительный период инсульта. Критерии исключения: наличие мышечных контрактур, предшествующее лечение БТА, блокадами фенолом или алкоголем, или другими

Таблица 1. Результаты применения БТА при лечении спастичности нижних конечностей

Автор, год	Дизайн исследования	Число участников и диагноз	Препарат и мишени терапии	Исследованные показатели	Результаты
V. Slow, 1990 [22]	Плечебо-контролируемое перекрестное	9; РС	Ботокс®	Общая шкала: спазмы, боль, гигиена	Первые признаки эффективности применения БТА в лечении спастичности; Существенное уменьшение спастичности и упрощение ухода за больным; отсутствие неблагоприятных эффектов
S. Hesse и соавт., 1994 [42]	Открытое 8-недельное	12; хронический гемипарез	Ботокс®, камбаловидная, задняя большеберцовая и икроножная мышцы	MAS; анализ походки	Уменьшение спастичности у 10 пациентов; через 2 нед. после инъекции 4 пациента смогли продемонстрировать активное тыльное сгибание; улучшение в различных аспектах походки, включая быстроту, длину шага и симметричность позы; ослабление эффекта через 8 нед.
M. Grazko, 1995 [22]	Плечебо-контролируемое двойное слепое перекрестное	12; РС; 8; болезнь Паркинсона с ригидностью	Ботокс®	Спастичность; функциональное вание и уход за больным	В группе лечения спастичности: улучшение тонуса, функционалирования и упрощение ухода за больным у 8 пациентов; в группе лечения ригидности: улучшение тонуса у 7, функционалирования – у 4, уменьшение боли – у 4 пациентов
P. Burbaud и соавт., 1996 [30]	Плечебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование	23; инсульт; спастичность продолжительность до 10 лет	Дистроп 1000 ЕД или плацебо; камбаловидная, икроножная, задняя большеберцовая мышцы, длинный сгибатель большого пальца	MAS; Fig1 – Меуег; видеомониторинг походки	Уменьшение зависимости от вспомогательных средств при отсутствии изменений в скорости походки или оценке по шкале Fig1 – Меуег; выявлена обратная корреляционная связь между длительностью спастичности и эффективностью ботулинотерапии
Y. Kirazli и соавт., 1998 [16]	Контролируемое 12-недельное исследование применения БТА по сравнению с фенолом; без плацебо-контроля	20; продолжительность спастичности менее 12 мес.	Ботокс®; камбаловидная, икроножная, задняя большеберцовая мышцы, или 3 мл 5% фенола для блокады берцового нерва	ROM; MAS; общая оценка; шкала ношения шины; вставание	В группе лечения БТА – большее снижение спастичности, увеличение ROM и улучшение ходьбы по сравнению с группой лечения фенолом; в обеих группах улучшилась переносимость шин. Долгосрочные преимущества применения БТА не исследовались
F. Reiter и соавт., 1998 [44]	Одностороннее слепое рандомизированное контролируемое 12-недельное	18; инсульт; продолжительность спастичности 2,3,6 мес.	Ботокс®; в группе А: стандартная доза (190–300 ЕД) в несколько мышц задней поверхности голени; в группе В: в заднюю большеберцовую мышцу плюс тейпирование	ROM; MAS; длина шага и быстрота походки	ROM в большей степени улучшились в группе А, быстрота походки и длина шага в равной степени улучшились у пациентов обеих групп. Заключение: применение низкой дозы БТА плюс тейпирование так же эффективно, как и применение более высоких доз, однако вывод может быть ошибочным в связи с небольшим объемом выборки
N. Humap, 2000 [22]	Многоцентровое 12-недельное с параллельными группами	74; РС	Дистроп по 500, 1000, 1500 ЕД по сравнению с плацебо; аддукторы бедра	ROM; MAS; частота спазмов	Существенное снижение спастичности в зависимости от дозы при лечении БТА по сравнению с плацебо. Дозы БТА 500 или 1000 ЕД являются оптимальными; иногда возникает слишком большая слабость при применении дозы 1 500 ЕД, хотя эта доза в большей степени улучшила ROM, и наблюдался более продолжительный эффект от лечения. Уменьшилась необходимость в повторном лечении. Наблюдалась тенденция к улучшению по шкале гигиены и тонуса
S. Pittock и соавт., 2003 [43]	Многоцентровое рандомизированное контролируемое 12-недельное	234; инсульт	Дистроп с целью определения оптимальной дозы: 500, 1000 и 1500 ЕД по сравнению с плацебо; икроножная мышца	MAS; 2-минутная ходьба, скорость шага, использование вспомогательных средств, боль	Статистически значимое уменьшение спастичности в задней части голени, боли и необходимости в использовании вспомогательных средств по сравнению с плацебо; 68 пациентов сообщили о 130 нежелательных явлениях, без межгрупповых различий. Серьезные нежелательные явления не были связаны с лечением
C. Johnson и соавт., 2004 [23]	Одноцентровое слепое рандомизированное контролируемое 12-недельное	21; инсульт; продолжительность спастичности менее 12 мес.	1-я группа: дистроп 800 ЕД с функциональной электростимуляцией; камбаловидная, икроножная, задняя большеберцовая мышцы, длинный сгибатель большого пальца; 2-я группа – ЛФК	ROM; MAS; использование вспомогательных средств; боль	Существенное снижение спастичности, рост показателей ходьбы и функционального улучшения при лечении БТА по сравнению с контрольной группой
S. Bayram и соавт., 2006 [39]	Рандомизированное контролируемое 12-недельное	12; инсульт; продолжительность спастичности 3,6 мес.	Ботокс®, в группе А: в несколько мышц задней поверхности голени; в группе В: в заднюю большеберцовую мышцу плюс электростимуляция	MAS; ROM; клонус стопы; общая глобальная оценка пациентом; тест на прохождение 10 м	Улучшение по MAS, ROM, общей глобальной оценке пациента, уменьшение клонуса стопы, времени прохождения 10 м в обеих группах. Значимых различий между группами не выявлено. Более продолжительный эффект в группе А
K. Ryuji и соавт., 2008 [38]	Многоцентровое рандомизированное контролируемое 12-месячное	120; инсульт	Ботокс®, в основной группе: стандартная доза (500 ЕД) в несколько мышц задней поверхности голени и бедра; в группе контроля – плацебо в те же мышцы	MAS; тест на прохождение 10 м, терапевтическая шкала глобального улучшения (SGI)	Существенное снижение спастичности, рост показателей ходьбы и функционального улучшения, положительная динамика по шкале SGI при лечении БТА по сравнению с контрольной группой

Примечание. РС – рассеянный склероз; ROM – амплитуда движений.

инъекциями в двигательные точки по поводу спастичности нижней конечности; нижний парапарез; глубокая атрофия целевых для инъекций мышц; наличие баклофеновой помпы; беременность и лактация.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

По типу спастических нарушений все больные были разделены на 3 группы: 1-я группа – 19 (61,3%) пациентов с изолированной эквиноварусной установкой стопы; 2-я группа – 7 (22,6%) пациентов с эквиноварусной установкой стопы в сочетании с подошвенным сгибанием пальцев стопы, большого пальца стопы; 3-я группа – 5 (16,1%) пациентов с эквиноварусной установкой стопы в сочетании с приведением бедра кнутри (повышение тонуса медиальной группы мышц).

Всем пациентам помимо общеклинического обследования проводилась оценка неврологического статуса с использованием следующих инструментов: 1) шкала Эшворта для оценки спастичности (от 0 до 4 баллов); 2) визуально-аналоговая шкала (ВАШ) оценки боли, связанной со спастичностью в ноге; 3) шкала общей оценки исследователем и пациентом затруднений при ходьбе – пациентом и исследователем в баллах от 0 (совсем не трудно) до 5 (крайне трудно) оценивается возможность передвижения больного с и без использования вспомогательного средства на протяжении последних 7 дней перед визитом; 4) тест на прохождение 10 м – исследуются скорость прохождения 10 м по ровной поверхности в привычном темпе и максимально возможная скорость передвижения, при этом допустимы опора на ассистента и/или использование вспомогательных средств; 5) глобальная оценка трудностей при ходьбе – от 1 (отсутствие признака) до 4 (самые серьезные нарушения) баллов, оцениваются характеристики ходьбы: неустойчивость, необходимость прилагать усилия при ходьбе, впечатлительность наличия боли, затруднения при передвижении в целом; 6) шкала общего клинического впечатления (CGI) – респондерами считались те больные, физическое состояние которых на определенный момент терапии соответствовало 1 или 2 баллам; 7) шкала достижения пациентом основных целей (GAS), использовалась однократно в конце исследования. Оценка по этой шкале выставляется следующим образом: если пациент достигает ожидаемого результата – ставят 0; если достигается результат лучше ожидаемого – ставят +1 (немного лучше) или +2 (значительно лучше); если достигается результат хуже ожидаемого – ставят -1 (немного хуже) или -2 (значительно хуже).

В структуру комплекса реабилитационных мероприятий входило: медикаментозное лечение, физиотерапия (включая методы электростимуляции), лечебная физкультура (включая позиционирование и растяжение), механотерапия (включая использование систем с биологической обратной связью (БОС-систем) и роботизированных техник), рефлексотерапия, локальные инъекции ботулинического нейротоксина типа А (БТА).

Всем больным однократно проводились инъекции БТА (Ботокс®) по стандартной схеме в общей дозе 300 ЕД.

Общая суммарная доза БТА 300 ЕД распределялась по стандартной схеме в каждой из 3 групп пациентов. Инъекции проводили в 3 точки в области двигательных зон мышц по анатомическим ориентирам под контролем электромиографии (табл. 2).

Таблица 2. Дозировки введения БТА (Ботокс®) у обследованных пациентов

Инъекцируемая мышца	Дозировка Ботокса, ЕД	Анатомические ориентиры точек введения, количество точек инъекций
Gastrocnemius медиальная головка	75	Поверхностная мышца на медиальной поверхности задней части голени, 3 точки
Gastrocnemius латеральная головка	75	Поверхностная мышца на латеральной поверхности задней части голени, 3 точки
Soleus	75	Задняя поверхность голени, посередине и внизу между мышечными брюшками икроножной мышцы, 3 точки
Tibialis posterior	75	Посередине задней части голени, глубоко за малоберцовой костью и в углублении между большеберцовой и малоберцовой костями, 3 точки

Изменения биомеханики походки у пациентов показали неспецифическую симптоматику, являющуюся симптомокомплексом снижения темпа шага. Из специфических характеристик были обнаружены: функциональные последствия недостаточности четырехглавой мышцы бедра, которая проявляется в виде пассивного замыкания коленного сустава и недостаточности трехглавой мышцы голени, выражающейся в снижении амплитуды отталкивания продольной составляющей реакции опоры и уменьшении амплитуды подошвенного сгибания голеностопного сустава; асимметрия периодов цикла шага; снижение стабильности, что сопровождается отклонением центра давления (ЦД) на здоровую сторону; положение ЦД в сагиттальной плоскости характеризовалось смещением вперед на величину около 9 мм; колебания ЦД превышали норму как во фронтальной, так и в сагиттальной плоскости; площадь статокинезиограммы превышала норму.

Оценку неврологического статуса, спастичности и двигательных функций ноги проводили до начала терапии (1-й визит) и через 2, 4, 8, 12 и 16 нед. после лечения (2–5-й визиты). Безопасность Ботокса оценивали в соответствии с сообщениями о побочных эффектах. Опрос по поводу наличия побочных эффектов и осмотр для выявления системных нежелательных явлений осуществляли при каждом визите больного. Лабораторные тесты проводили на момент скрининга (1-й визит), через 4 и 16 нед. в процессе наблюдения пациентов.

Результаты исследований подвергались статистической обработке с использованием стандартных функций

программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Достоверность различий определяли с помощью t-теста Стьюдента и методов непараметрической статистики (критерий χ^2). Для выявления взаимосвязи двух признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты полностью закончили исследование. Через 2 нед. после инъекции было выявлено уменьшение показателей спастичности по шкале Эшворта, однако эти изменения не достигали степени статистической значимости. Через 4 нед. после начала лечения наблюдалось достоверное снижение степени спастичности в дистальном отделе нижней конечности. Максимальный клинический эффект отмечался в период 4–8 нед. после инъекции ($p < 0,05$, табл. 3), через 16 нед. после начала лечения степень спастичности нарастала, не достигая исходной ($p > 0,05$).

Таблица 3. Динамика показателя спастичности по шкале Эшворта (баллы) под влиянием лечения через 2, 4, 8, 12 и 16 нед. (M ± m)

Срок после инъекции БТА	Спастичность в голеностопном суставе
До лечения	3,8 ± 0,22
Через 2 нед.	3,63 ± 0,47
Через 4 нед.	2,75 ± 0,38*
Через 8 нед.	2,5 ± 0,5*
Через 12 нед.	3,38 ± 0,47
Через 16 нед.	3,68 ± 0,47

Примечание. Здесь и в таблицах 4 и 5: * – отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

При оценке боли, связанной со спастичностью в ноге, до лечения 58% пациентов оценивали боль в голеностопе и стопе как терпимую; 22,5% – как боль умеренной интенсивности и 16,1% – как нестерпимую; в 3,4% случаев жалоб на боль или дискомфорт в нижней конечности не предъявлялось. Средний показатель болевого синдрома составил 6,18 ± 0,41 балла. Во всех случаях боль уменьшалась ко 2-й нед. после проведения инъекции, и по окончании курса терапии все больные отмечали значительное субъективное улучшение. Статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ наблюдалось через 4 нед. после инъекции (2,9 ± 1,1 балла, $p < 0,05$). Интенсивность боли к моменту окончания исследования уменьшилась до 3,75 ± 0,78 балла по сравнению с исходной оценкой в 6,18 ± 0,41 балла. У всех пациентов с 4-й по 8-ю нед. после введения Ботокса наблюдалось статистически значимое урежение частоты возникновения болевого синдрома (табл. 4).

Таблица 4. Динамика выраженности боли, связанной со спастичностью в ноге, и затруднений при ходьбе под влиянием лечения через 2, 4, 8, 12 и 16 нед. после начала терапии у обследованных больных (баллы, M ± m)

Срок после инъекции БТА	Оценка по ВАШ	Частота болевого синдрома	Затруднения при ходьбе
До лечения	6,18 ± 0,41	3,9 ± 0,22	4,13 ± 0,15
Через 2 нед.	3,5 ± 0,7	3,63 ± 0,47	3,86 ± 0,17
Через 4 нед.	2,92 ± 0,9*	2,75 ± 0,38*	3,35 ± 0,2*
Через 8 нед.	2,95 ± 0,85	2,5 ± 0,5*	3,17 ± 0,21*
Через 12 нед.	3,63 ± 0,82	3,38 ± 0,47	3,78 ± 0,44
Через 16 нед.	3,75 ± 0,78	3,63 ± 0,47	3,78 ± 0,44

Аналогичная динамика наблюдалась при оценке пациентом и исследователем затруднений при ходьбе. Если исходно большая часть пациентов отмечали существенные трудности при передвижении, в т. ч. с использованием вспомогательных средств, то к 4-й нед. терапии наблюдалось статистически значимое улучшение качества ходьбы (небольшие или умеренные трудности). Подобный клинический эффект сохранялся до 8-й нед. терапии с последующим возвращением показателей к исходным параметрам (табл. 4). Уменьшение выраженности затруднений при ходьбе было, вероятно, обусловлено снижением как спастичности в стопе, так и степени дискомфорта/боли.

До лечения при прохождении пациентом 10 м по ровной поверхности отмечалось существенное снижение скоростных показателей ходьбы. К 4-й нед. терапии наблюдалось статистически значимое нарастание скорости ходьбы, в дальнейшем при сохранении положительной динамики достоверных различий этого показателя по сравнению с исходным уровнем получено не было (табл. 5).

Изучение глобальной оценки трудностей при ходьбе по четырем основным показателям выявило, что через 4

Таблица 5. Динамика показателей скорости ходьбы при проведении теста нахождение 10 м под влиянием лечения через 2, 4, 8, 12 и 16 нед. после начала терапии у обследованных больных (M ± m, с)

Срок после инъекции БТА	Скорость ходьбы в привычном темпе	Максимально возможная скорость ходьбы
До лечения	73,6 ± 9,2	67,5 ± 12,3
Через 2 нед.	71,8 ± 10,1	66,6 ± 9,6
Через 4 нед.	58,2 ± 12,4*	53,6 ± 11,6
Через 8 нед.	64,5 ± 9,85	58,8 ± 11,5
Через 12 нед.	63,63 ± 13,82	60,3 ± 7,4
Через 16 нед.	69,75 ± 12,7	62,6 ± 10,7

нед. после начала лечения по всем этим показателям наблюдалось статистически значимое улучшение. Эффект был максимально выражен через 4–12 нед. после введения препарата и уменьшался к концу 4-го мес. после инъекции БТА. При тестировании через 16 нед. показатели трудностей, связанных с ходьбой, ухудшились, но не вернулись к исходным значениям (различия не достоверны) (табл. 6).

К моменту завершения исследования терапевтический эффект разной степени выраженности при балльной оценке по шкале CGI наблюдали у 28 (90,3%) пациентов, в т. ч. очень хороший эффект – у 3 (9,6%), хороший – у 15 (48,4%) и удовлетворительный – у 10 (32,5%). Для выяснения механизма формирования лечебного эффекта при применении различных методов восстановительного лечения у больных с высокой степенью ПС ноги был проведен корреляционный анализ между изучаемыми показателями через 4 и 16 нед., который выявил связь между показателями состояния мышечного тонуса через 4 нед. после инъекции БТА и давностью заболевания ($r = 0,58$; $p < 0,01$). Применение у больных комплекса реабилитационных мероприятий, включая ботулинотерапию, способствует перераспределению ЦД на паретичную ногу и восстановлению двигательного стереотипа, что объективно подтверждается данными компьютерной стабилометрии: уменьшением смещения ЦД во фронтальной плоскости, площади и длины пути стабиллограммы.

К моменту окончания исследования суммарная оценка по шкале GAS для первичной цели терапии статистически значимо увеличилась по сравнению с исходными показателями с 27,2 (22,8–32,5) до 36,4 (29,6–40,6) балла, уровень изменения внутри группы – 9,6 (0–12,3) балла. У большинства пациентов, по их мнению, имелось функциональное улучшение состояния нижней конечности ($p = 0,011$), однако данная динамика была не такой выраженной при оценке по шкале Эшфорта ($p = 0,8$) и с помощью теста на прохождение 10 м ($p = 0,77$). Таким образом, в исследовании продемонстрирована высокая значимость оценки по шкале достижения цели, которая может быть более чувствительной в сравнении с другими тестами.

Серьезных нежелательных явлений, угрожающих жизни, или инвалидизирующих побочных эффектов, связанных с лечением Ботоксом, отмечено не было. Общая слабость и системные побочные эффекты не наблюдались. Нежелательные явления легкой или средней степени выраженности, вероятно связанные с использованием препарата, были зарегистрированы у 5 (16,1%) больных и представлены слабостью в инъекцируемой конечности легкой и умеренной степени – у 3 (9,7%), миалгией – у 1 (3,2%), локальной болезненностью в месте инъекции – также у 1 (3,2%) пациента. Через 4 нед. наблюдения данные побочные эффекты не регистрировались.

БОТОКС®
Комплекс ботулинического токсина типа А-геммаглотинина
Направленное Сенсомоторное Действие

Allergan

Время бесценно. Не упусти момент.



1994	1994	1994	1999	2009	2012	2012	2013	2015
Гемифациальный спазм	Блефароспазм	Цервикальная дистония	ДЦП	Постинсультная спастичность запястья и кисти	Хроническая мигрень	Нейрогенная гиперактивность детрузора	Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря	Постинсультная спастичность голеностопа

Ботокс® – ПН 011936/01, Аллерган Фармасьютикалз Айэрленд

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4.
по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный) по факсу: 8-800-250-98-26 по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

19/10/14/20/19

1. Даты одобрения показаний к применению препарата Ботокс® в Российской Федерации

Реклама

Таблица 6. Динамика показателей шкалы глобальной оценки трудности при передвижении на фоне терапии БТА (% пациентов)

Срок после инъекции БТА	Нестабильность, шаткость походки	Приложение усилий	Боль	Общие трудности при ходьбе
До лечения	—	—	6,5	—
4 балла	—	—	25,8	48,4
3 балла	51,6	80,6	67,7	51,6
2 балла	48,4	19,4	—	—
1 балл	—	—	—	—
Через 2 нед.	—	—	—	—
4 балла	—	—	—	—
3 балла	45,2	67,7	32,3	42,0
2 балла	54,8	32,3	67,7	58,0
1 балл	—	—	—	—
<i>p</i>	0,19	1,0	0,46	0,07
χ^2	1,67	0,0	0,53	3,13
Через 4 нед.	—	—	—	—
4 балла	—	—	—	—
3 балла	32,3	52,0	9,7	25,8
2 балла	67,7	48,0	83,8	74,2
1 балл	—	—	6,5	—
<i>p</i>	0,046	0,03	0,03	<0,001
χ^2	3,96	4,33	4,33	7,03
Через 8 нед.	—	—	—	—
4 балла	—	—	—	—
3 балла	32,3	58,0	9,7	25,8
2 балла	67,7	42,0	83,8	74,2
1 балл	—	—	6,5	—
<i>p</i>	0,046	0,46	0,03	0,028
χ^2	3,96	0,53	4,33	4,8
Через 12 нед.	—	—	—	—
4 балла	—	—	—	—
3 балла	45,2	58,0	9,7	35,5
2 балла	54,8	42,0	83,8	64,5
1 балл	—	—	6,5	—
<i>p</i>	0,19	0,46	0,03	0,058
χ^2	1,67	0,53	4,33	2,77
Через 16 нед.	—	—	—	—
4 балла	—	—	3,2	—
3 балла	48,4	67,7	25,8	45,1
2 балла	51,6	32,3	67,7	54,9
1 балл	—	—	3,2	—
<i>p</i>	0,75	1,0	1,0	0,5
χ^2	0,1	0,0	0,0	0,44

Примечание. Достоверность различий рассчитана по сравнению с исходным уровнем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования согласуются с данными предыдущих открытых испытаний Ботокса в терапии ПС нижней конечности [15, 16, 23, 32, 39, 40–44]. Показано, что Ботокс®, применяемый в составе комплексной терапии, статистически значимо уменьшает мышечный тонус у больных с выраженной ПС ноги. Лечение препаратом Ботокс® в дозе 300 ЕД было эффективным и безопасным, значимой слабости конечности и системных побочных эффектов не наблюдалось. Клинический эффект прослеживался через 2 нед. после

инъекции БТА, достигая максимума к 4-й нед. и затем постепенно угасал к 16-й нед. наблюдения. Результаты использования рейтинговых шкал не всегда были сопоставимы. Так, статистически значимое улучшение по шкале спастичности Эшворта наблюдалось к 4-й и 8-й нед. после введения препарата с последующим ухудшением показателей тестирования. Результаты теста на прохождение 10 м оказались статистически значимыми только на 4-й нед. после проведения ботулинотерапии.

Спастичность часто ассоциируется с мышечной болью [46]. Обследованные пациенты с выраженной спастичностью предъявляли жалобы на боль или дискомфорт в паретичной конечности. После инъекции Ботокса, наряду со снижением мышечного тонуса с 4-й по 12-ю нед., наблюдалось статистически значимое снижение боли и дискомфорта в ноге. Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать вывод о высокой эффективности Ботокса в лечении боли или болезненных мышечных спазмов, связанных со спастичностью, что согласуется с данными других авторов.

В заключение следует отметить, что одной из современных тенденций в терапии инсульта является следование концепции ранней комплексной реабилитации. Для изменения паттерна спастичности и стереотипа ходьбы требуется проведение длительного восстановительного лечения (в нашем случае непрерывная реабилитация длилась 16 нед) с привлечением специалистов мультидисциплинарной бригады: неврологов, психотерапевтов, физио-, рефлексотерапевтов, инструкторов лечебной физкультуры. Профилактика и снижение спастичности позволяют улучшить функциональную активность ноги, предупредить формирование контрактур и аномальных положений нижней конечности, снижающих качество жизни больных, перенесших инсульт. Проведенный корреляционный анализ подтвердил, что с увеличением давности заболевания степень выраженности спастичности нарастает, что затрудняет и снижает эффективность реабилитации пациента, перенесшего инсульт.

В соответствии с полученными в исследовании результатами можно сделать следующие выводы:

- Применение Ботокса в комплексной реабилитации больных с ПС нижней конечности в раннем восстановительном периоде инсульта достоверно снижает фокальную спастичность голеностопа через 4 нед. от начала лечения.

- Введение Ботокса позволяет не только снизить тонус мышц нижней конечности у больных с выраженной спастичностью, но и улучшить двигательную функцию ноги, качество ходьбы, снизить степень выраженности болевого синдрома в пораженной конечности.

- Минимальный терапевтический эффект обнаруживается уже через 2 нед. лечения, и по мере продолжения терапии наблюдается его нарастание с максимумом к 4–8-й нед.

- К 16-й нед. после проведенной инъекции отмечают истощение эффекта и нарастание мышечного тонуса.

- Ботокс® имеет хороший профиль безопасности.



ЛИТЕРАТУРА

- Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology*, 2013, 3(2): 13-19.
- Феррахов А.З., Хабиров Ф.А., Ибрагимов М.Ф., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Комплексная реабилитация больных, перенесших инсульт, на этапах «стационар – реабилитационный центр – поликлиника». *Неврологический вестник*, 2012, 44(4): 3-8. / Ferrakhov A.Z., Khabirov F.A., Ibragimov M.F., Khaibullin T.I., Granatov E.V. Complex rehabilitation of patients who suffered from a stroke, at the stages "inpatient department – rehabilitation center – polyclinic". *Neurologicheskiy Vestnik*, 2012, 44(4): 3-8.
- Ward AB, Aguilar M, De Beyl Z, Gedin S, Kanovsky P, Molteni F, et al. Use of botulinum-toxin type A in management of adult spasticity—a European consensus statement. *J Rehabil Med*, 2003, 35: 98-99.
- Парфенов В.А. Постинсультная спастичность и ее лечение. *ПМЖ*, 2006, 1, 9(261): 689-693.
- Urban P, Wolf T, Uebele M. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke*, 2010, 41(9): 2016-2020.
- Picelli A, Tamburini S, Gajofatto F, Zanette G, Praitano M, Saltuari L et al. Association between Severe Upper Limb Spasticity and Brain Lesion Location in Stroke Patients. *Biomed Research International*, 2014, 1-6.
- Reichel G. Therapielieftra den Spastik. 3. Auflage-Bremen, UNI-MED, 2013: 190.
- Watkins C, Leathley M, Gregson J, Moore A, Smith T, Sharma A. Prevalence of spasticity post stroke. *Clinical Rehabil*, 2002, 16: 515-552.
- Lundström E, Smits A, Borg J, Terént A. Comment in *Stroke*, 2010, 41(7): e470, author reply e471. *Stroke*, 2010, 41(2): 201-202.
- Батышева Т.Т., Бойко А.Н., Костенко Е.В. Методологические основы лечения спастичности. Медико-социальные аспекты лечения спастичности в практике врача-невролога. Материалы научно-практической конференции. М., 2010: 6-9. / Batusheva T.T., Boyko A.N., Kostenko E.V. Methodological fundamentals of spasticity therapy. Medical and social aspects of spasticity therapy in the practice of a neurologist. Materials of scientific and practical conference. M., 2010; 6-9.
- Гусев Е.И., Гехт А.Б., Гаптов В.Б., Тихоной Е.В. Реабилитация в неврологии. М., 2000: 52. / Gusev E.I., Gekht A.B., Gaptov V.B., Tikhonoy E.V. Rehabilitation in neurology. M., 2000: 52.
- Воробьева О.В. Нарушение мышечного тонуса в постинсультном периоде: вопросы терапии. *Consilium Medicum*, 2004, 6: 12-18. / Vorobieva O.V. Disturbance of muscular tonus in post-stroke period: issues of therapy. *Consilium Medicum*, 2004, 6: 12-18.
- Хаткова С.Е. Лечение спастичности после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2010, 3: 76-80. / Khatkova S.E. Treatment of spasticity after stroke. *Neurologia, neuropsikihatria, psikhosomatika*, 2010, 3: 76-80.
- Pathak M, Nguyen H, Graham H, Moore A. Management of spasticity in adults: practical application of botulinumtoxin. *Eur J Neurol*, 2006, 13: 42-50.
- Gracies JM, Singer BJ, Dunne JW. The role of botulinum toxin injections in the management of muscle overactivity of the lower limb. *Disabil Rehabil*, 2007, 29(23): 1789-1803.
- Kirazli Y, On A.Y, Kismali B, Aksit R. Comparison of phenol block and botulinum toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke: a randomized, double-blind trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 1998, 77: 510-515.
- Suuttitada A, Suwanwela N. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil*, 2005, 27: 176-184.
- Малахов В.А. Мышечная спастичность при органических заболеваниях нервной системы и ее коррекция. *Международный неврологический журнал*, 2010, 5(35): 34-39. / Malakhov V.A. Muscular spasticity in organic diseases of the nervous system and its correction. *Mezhdunarodny Neurologicheskiy Journal*, 2010, 5 (35): 34-39.
- Dressler D, AdibSaberi F. Botulinumtoxin: mechanisms of action. *Eur Neurol*, 2005, 53: 3-9.
- Elia AE, Filippini G, Calandrella D, Albanese A. Botulinum neurotoxins for post-stroke spasticity in adults: a systematic review. *MovDisord*, 2009, 24(6): 801-812.
- Gallichio JE. Pharmacologic management of spasticity following stroke. *Phys Ther*, 2004, 84(10): 973-981.
- Guidelines for the use of botulinum toxin (BTX) in the management of spasticity in adults. Clinical Effectiveness & Evaluation, Unit. Royal College of Physicians, 2002, 17.
- Johnson C, Burrige J, Strike P, Wood D, Swain I. The effect of combined use of botulinum toxin type A and functional electric stimulation in the treatment of spastic drop foot after stroke: a preliminary investigation. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85: 902-909.
- O'Brien C. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Clin J Pain*, 2002, 18: 182-190.
- Cheung J, Rancourt A, Di Poce S, Levine A, Hoang J, Ismail F. Patient-Identified Factors That Influence Spasticity in People with Stroke and Multiple Sclerosis Receiving Botulinum Toxin Injection Treatments. *Physiother Can*, 2015, 67(2): 157-166.
- Кадыхов А.С., Черникова Л.А., Шахпаранова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М: МЕДпресс-информ, 2008: 560. / Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparanova N.V. Rehabilitation of neurological patients. M: MEDpress-inform, 2008:560.
- Francis H, Wade D, Turner-Stokes L, Kingswell R, Dott C, Coxon E. Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75: 1547-1551.
- Turkel C, Bowen B, Liu J, Brin M. Pooled analysis of the safety of botulinum toxin type A in the treatment of post-stroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 87: 786-792.
- Bakheit A, Fedorova N, Skoromets A, Timerbaeva S, Bhakta B, Coxon L. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75: 1558-1561.
- Brashear A, Gordon M, Elovic E, Kassicheh V, Marciniak C, Do M., Botox Post-Stroke Spasticity Study Group. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med*, 2002, 347: 395-400.
- Opheim A, Danielsson A, Alt Murphy M, Persson H, Sunnerhagen K. Early prediction of long-term upper limb spasticity after stroke: Part of the SALGOT study. *Neurology*, 2015, 85(10): 873-880.
- Burbaud P, Wiart L, Dubos J, Gaujard E, Debelleix X, Joseph P. A randomized, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 61: 265-269.
- Childers M, Brashear A, Jozefczyk P, Reding M, Alexander D, Good D. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85: 1063-1069.
- Gordon M, Brashear A, Elovic E, Kassicheh D, Marciniak C. Botox Post-Stroke Spasticity Study Group. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology*, 2004, 63: 1971-1973.
- Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke M. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil*, 1998, 12: 381-388.
- Pandyan A, Vuadens P, van Wijck F, Stark S, Johnson G, Barnes M. Are we underestimating the clinical efficacy of botulinum toxin (type A)? Quantifying changes in spasticity, strength and upper limb function after injections of Botox to the elbow flexors in a unilateral stroke population. *Clin Rehabil*, 2002, 16: 654-660.
- Rousseaux M, Kozlowski O, Froger J. Efficacy of botulinum toxin A in upper limb function of hemiplegic patients. *J Neurol*, 2002, 249: 76-84.
- Ryuji K, Yuka O, Kazuaki S, Toshio M, Yasuyuki U. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol*, 2008, 257: 1330-1337.
- Bayram S, Sivrioglu K, Karli N, Ozcan O. Low-dose botulinum toxin with short-term electrical stimulation in post-stroke spastic drop foot: a preliminary study. *Am J Phys Med Rehabil*, 2006, 85: 75-81.
- Dengler R, Neyer U, Wohlfarth K, Bettig U, Janzik H. Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. *J Neurol*, 1992, 239: 375-378.
- Ward A. A literature review of the pathophysiology and onset of post-stroke spasticity. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 21-27.
- Hesse S, Jahnke M, Luecke D, Mauritz K. Short-term electrical stimulation enhances the effectiveness of Botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in hemiparetic patients. *Neurosci Lett*, 1995, 201: 37-40.
- Pittcock S, Moore A, Hardiman O. A double-blind randomized placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 58: 1345-1349.
- Thibaut A, Chatelle C, Ziegler E, Bruno MA, Laureys S, Gosseries O. Spasticity after stroke: physiology, assessment and treatment. *Brain Inj*, 2013, 27: 1093-1105.
- Opheim A, Danielsson A, Alt Murphy M, Persson HC, Sunnerhagen K. Upper limb spasticity during the first year after stroke: a longitudinal study at the University of Gothenburg (SALGOT). *Am J Phys Med Rehabil*, 2014, 93: 884-896.
- Костенко Е.В., Петрова Л.В., Ганжула П.Н., Хозова А.А., Бойко А.Н. Опыт применения ксеомина в коррекции спастичности руки в ранний восстановительный период инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2012, 112, 2: 29-3. / Kostenko E.V., Petrova L.V., Ganzhula P.N., Khodzova A.A., Boyko A.N. Experience of xeomin use for correction of hand spasticity at an early rehabilitation period after stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikihatrii im. S.S. Korsakova*, 2012, 112, 2:29-3.

Л.К. ПЕШЕХОНОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, П.А. КРАСЮКОВ^{1,2}, к.м.н., Д.В. ПЕШЕХОНОВ^{1,2}, д.м.н.¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко² Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД», Воронеж

ОЦЕНКА РОЛИ АЛФЛУТОПА В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА:

ПОКАЗАНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Основными клиническими проявлениями остеоартроза (ОА) являются болевой суставный синдром различной интенсивности, сопровождающийся ограничением функциональных возможностей и нарушением качества жизни. Патогенетические звенья деградации обусловлены нарушениями структуры гиалинового хряща. Дефекты коллагена практически не восстанавливаются, что усугубляет нарушение функции суставов. Алфлутоп является хондропротектором, включающим хондроитина сульфат. В литературе показан его симптом- и структурно-модифицирующий эффект. В проведенном нами исследовании у 60 больных изучалась динамика болевого суставного синдрома, функциональные особенности и качество жизни пациентов при проведении комплексной терапии алфлутопом.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов, патогенез деградации хряща, хондроитина сульфат, Алфлутоп.

L.K. PESHEKHONOVA^{1,2}, MD, Prof., P.A. KRASYUKOV^{1,2}, PhD in medicine, D.V. PESHEKHONOV^{1,2}, MD¹ Burdenko Voronezh State Medical University² Road clinical hospital at Voronezh 1 station of RZD OJSC, Voronezh

EVALUATION OF THE ROLE OF ALFLUTOP IN THE OSTEOARTHRITIS TREATMENT: INDICATIONS, CLINICAL EFFICACY, TOLERABILITY AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE

The main clinical manifestations of osteoarthritis (OA) are a painful articular syndrome of varying intensity accompanied by loss of functionality and impaired quality of life. The pathogenetic links of the degradation are related to violations of the hyaline cartilage structure. Collagen defects are practically not restored, worsening the dysfunction of joints. Alflutop is the cartilage protector, including chondroitin sulfate. In the literature its symptom- and the structure-modifying effect is shown. In the study we conducted in 60 patients the dynamics of painful articular syndrome, functional features and the quality of life of patients in case of complex treatment with alflutop were studied.

Key words: knee osteoarthritis, cartilage degradation pathogenesis, chondroitin sulfate, Alflutop.

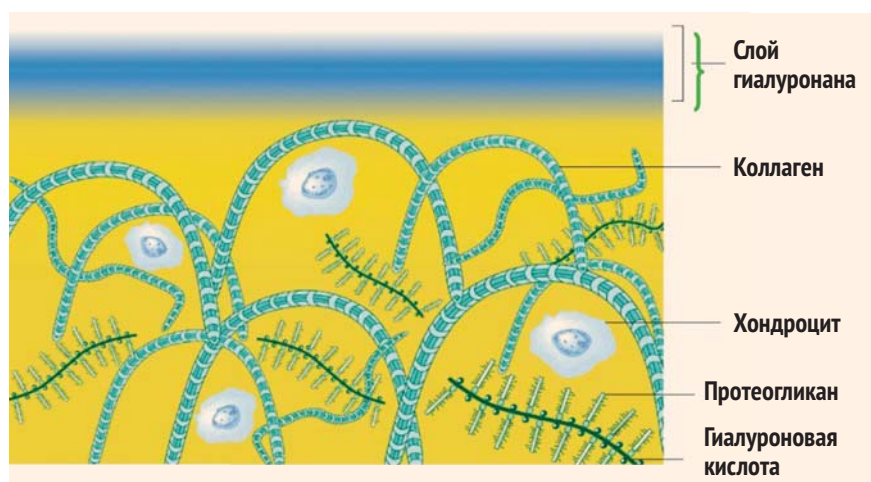
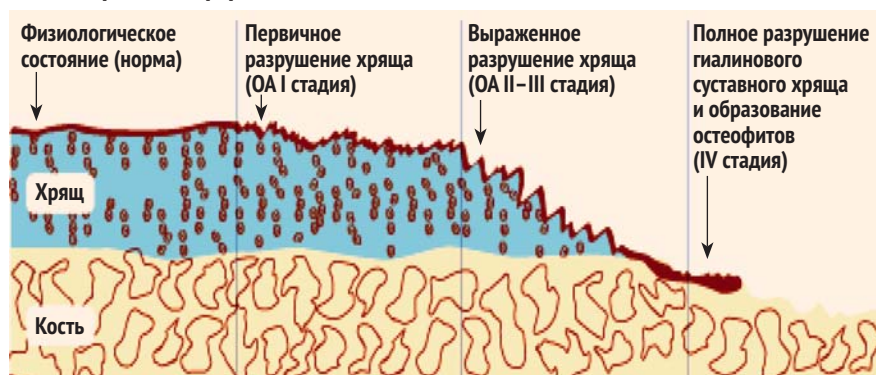
В настоящее время терапия остеоартроза (ОА) является одной из наиболее актуальных проблем современной ревматологии в связи со значительной распространенностью этого заболевания, особенно у лиц старших возрастных групп, где частота клинических проявлений превышает 50%. Наиболее значимым является гонартроз, встречаемость которого в большинстве стран в два раза выше, чем коксартроза. С позиции современной медицины природа ОА не связывается только с возрастными особенностями, как бы с «изнашиванием» суставов. В то же время в качестве факторов риска большинство авторов в доступной нам научной литературе отмечают профессиональную деятельность человека, перегрузку суставов, спортивные травмы и нарушения обмена веществ. Неслучайно, согласно определению, ОА называется гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которой лежит поражение сустава как единого органа: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц. В то же время ведущие звенья патогенеза сенильного и метаболического ОА существенно различаются, при этом преобладают не дегенеративно-дистрофиче-

ские изменения, как считалось не более 10 лет назад, а локальные воспалительные процессы, связанные с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Рассматривая наиболее характерные морфологические особенности тканей сустава, следует подчеркнуть, что хрящевая ткань представляет собой разновидность соединительной, в которой органические вещества составляют 10–15%, минеральные 4–7%, а вода 70–80%.

В качестве факторов риска большинство авторов в доступной нам научной литературе отмечают профессиональную деятельность человека, перегрузку суставов, спортивные травмы и нарушения обмена веществ

Трудно переоценить роль хрящевой ткани в выполнении опорной функции во взрослом организме, так как она определяет прочность, упругость и эластичность скелета. Наиболее распространенным является гиалиновый хрящ, но также существуют эластические и волокнистые, которые различаются составом компонентов и характером организации волокон. Значительную роль в обеспе-

Рисунок 1. Морфологическое строение гиалинового хряща**Рисунок 2.** Динамика деградации гиалинового хряща и субхондральной кости при остеоартрозе

чении функциональных свойств хряща выполняет внеклеточный хрящевой матрикс, включающий основное вещество, являясь единой структурно-функциональной системой (рис. 1).

Как и в других видах соединительной ткани, основное вещество внеклеточного матрикса состоит из полисахаридов и белков, образующих комплексные соединения. В нем содержатся гликозаминогликаны (ГАГ) в виде соединений с белками – протеогликаны и углеводсодержащие белки – гликопротеиды. ГАГ представляют собой линейные полимеры, состоящие из повторяющихся дисахаридных единиц. Из них в хрящевой ткани содержится хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, кератан-сульфат и гиалуроновая кислота.

Оценивая функцию суставного хряща, следует подчеркнуть, что он представляет собой коллоидную структуру, обеспечивающую эластичность, упругость, прочность и стабильность при механических нагрузках в суставах. При физическом воздействии на хрящ происходит сжатие, растяжение и сдвиг, в то же время при прекращении давления хрящ, всасывая воду, восстанавливает исходную форму. Высокие динамические нагрузки вызывают резкое снижение концентрации протеогликанов в поверхностной зоне хряща, его обратимое размягчение,

ремоделирование субхондральной кости. Таким образом, оптимальное физиологическое состояние хрящевой ткани достигается равновесием компонентов регулирующих систем, способствующих формированию и стабилизации матрикса.

В настоящее время доказано, что анаэробный характер метаболизма хрящевой ткани обуславливает низкую интенсивность обменных процессов в зрелой ткани, поэтому репаративные возможности хрящевой ткани ограничены. Следовательно, дефекты суставного хряща практически не восстанавливаются, а лишь замещаются волокнистым хрящом, имеющим низкую плотность. Изменение коллагена, основного вещества, уменьшение количества эластических волокон в связках и сухожилиях, атрофия мышц, разрастание в них соединительной ткани усугубляет нарушение функции суставов (рис. 2).

Хондропротектором, основными компонентами которого являются мукополисахариды, включающие хондроитин 4, 6-сульфат, кератан-сульфат и дерматансульфат, является Алфлутоп. С позиций доказательной медицины хондроитин сульфат является эффективным хондропротективным препаратом (уровень доказательности 1А согласно 13 РКИ), так как его формула – высокомолекулярный полисахарид (ММ 10000–40000 Д) (рис. 3).

Значительную роль в обеспечении функциональных свойств хряща выполняет внеклеточный хрящевой матрикс, включающий основное вещество, являясь единой структурно-функциональной системой

Фармакологическое действие Алфлутопа определяется не только как хондропротективное, но и как противовоспалительное, анальгезирующее, стимулирующее регенерацию хрящевой ткани. Особенностью фармакодинамики является способность Алфлутопа предотвращать разрушение макромолекулярных структур нормальных тканей, стимулировать процессы восстановления в интерстициальной ткани и суставном хряще, что объясняет его обезболивающее действие. Противовоспалительное действие и регенерация тканей основаны на угнетении активности гиалуронидазы и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты. Следует подчеркнуть, что, помимо хондроитин сульфата, в его состав входят глюконовая кислота, являющаяся предше-

Рисунок 3. Значение хондроитина сульфата согласно OARS

	По состоянию на 31 января 2006 г. ES (95% ДИ), LoE	По состоянию на 31 января 2009 г. ES (95% ДИ), LoE
КАТЕГОРИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ IA		
Опиоидные анальгетики	N/A	0,78 (0,59; 0,98)
Хондроитин сульфат	0,52 (0,37; 0,67)	0,75 (0,50; 1,01)
Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты	0,32 (0,17; 0,47)	0,60 (0,37; 0,83)
Внутрисуставное введение кортикостероидов	0,72 (0,42; 1,02)	0,58 (0,34; 0,75)
Глюкозамина сульфат	0,61 (0,28; 0,95)	0,58 (0,30; 0,87)
Местные НПВП	0,41 (0,22; 0,59)	0,44 (0,27; 0,62)
Соединения сои и авокадо	N/A	0,38 (0,01; 0,76)
НПВП	0,32 (0,24; 0,39)	0,29 (0,22; 0,35)
КАТЕГОРИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ IB		
Диациреин	0,22; 0,01; 0,42	0,24 (0,08; 0,39)
Глюкозамина гидрохлорид	N/A	-0,02 (-0,15; 0,11)

стенником гиалуроновой кислоты, аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди, марганца, никеля и цинка.

Определяя показания к назначению Алфлутопа, следует отметить, что его применяют у взрослых при следующих состояниях и заболеваниях: первичный и вторичный остеоартроз различной локализации (коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов), остеохондроз и спондилез.

Оптимальное физиологическое состояние хрящевой ткани достигается равновесием компонентов регулирующих систем, способствующих формированию и стабилизации матрикса

По обобщенным данным, Алфлутоп к настоящему времени применялся более чем у 50 000 пациентов [15], обнаружив при этом отчетливый терапевтический эффект и отсутствие серьезных побочных явлений. В частности, сообщалось, что препарат эффективен не только при артрозе периферических суставов, но и при спондилезе. У отдельных больных остеоартрозом при внутрисуставном введении отмечалось временное усиление болей в суставах, проходившее через несколько часов и не препятствовавшее последующим введениям препарата. В доступной нам литературе по результатам клинических исследований в реальной клинической практике за 20 лет применения Алфлутопа с 1995 по 2014 г. препарат признан эффективным и хорошо переносимым, способным не только уменьшать боль и клини-

ческие проявления синовита у большинства больных остеоартрозом, но и оказывать положительное влияние на структуру хряща. Особый интерес представляет многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов, выполненное под руководством профессора Алексеевой Л.И., в котором был показан структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа при ОА коленных суставов, его способность замедлять рентгенологическое прогрессирование, сужение суставной щели медиального отдела коленного сустава и рост остеофитов в результате уменьшения дегградации матрикса суставного хряща.

В настоящее время доказано, что анаэробный характер метаболизма хрящевой ткани обуславливает низкую интенсивность обменных процессов в зрелой ткани, поэтому репаративные возможности хрящевой ткани ограничены

Авторы данной статьи активно работали с Алфлутопом с 1995 г., применяя его внутрисуставно при поражении крупных суставов 1–2 мл в каждый сустав 2 раза в неделю, 5 инъекций на курс. В последние годы наметилась тенденция к внутримышечному введению препарата. Наша клиника наиболее привержена к комбинированному назначению внутрисуставного и внутримышечного метода введения, при этом курс внутримышечных инъекций следует за внутрисуставным и составляет 20 инъекций, по 1 инъекции в день, внутримышечно глубоко в течение 20 дней.

Обобщая опыт подобного курсового введения, мы провели двухлетнее наблюдение с ежегодным двукратным повторением курса с последующей оценкой динамики клинических проявлений ОА, в том числе болевого суставного синдрома по ВАШ, мониторингом болей по шкале Лекена, продолжительности утренней скованности, дискомфорта после ночного отдыха, болей при ходьбе, в положении сидя, стоя с интегральной бальной оценкой шкал Лекена, динамикой функционального индекса WOMAC, ультрасонографических характеристик синовита и динамикой шкал опросника HAQ.

В группу наблюдения (n = 60) были включены больные с диагностированным остеоартрозом коленных суставов в возрасте до 65 лет, в среднем $58,1 \pm 3,5$, длительностью заболевания $8,6 \pm 2,7$ лет. При этом количество женщин составило 37, мужчин – 23 пациента. Рентгенологическая стадия поражения коленных суставов по Келлгрэну – Лоуренсу была 2 и 3. Синовит был выявлен у 29 женщин (78,4%) и у 17 мужчин (73,9%).

Наиболее характерными жалобами, выявленными нами при осмотре, были постоянные или периодические боли ноющего характера, нередко «механические» в области коленных суставов, крепитация при активных движениях в суставах, утренняя скованность продолжительностью менее 10 минут, хромота при ходьбе, тугопод-

вижность, припухлость и деформация суставов. При первичном обследовании больных с гонартрозом было выявлено уменьшение амплитуды движений на фоне гипотрофии мышц голени в области пораженного коленного сустава. У 1 больного определялась контрактура в медиальной зоне голени. Разгибание в коленном суставе составляло в среднем $150,8 \pm 19,3^\circ$ (при норме $180-190^\circ$), при этом амплитуда движений – $84,1 \pm 12,7^\circ$ (при норме $120-140^\circ$). У пациентов клинически (синдром флюктуации) и ультразвукографически выявлялся синовит в указанных выше процентах.

При анализе параметров болевого суставного синдрома до и после лечения была отмечена статистически достоверная динамика в виде уменьшения выраженности болей при различных степенях функциональной нагрузки суставов, а также при движении (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная оценка динамики болей по ВАШ (мм) у наблюдаемых пациентов

Оценка болевого синдрома по ВАШ	До лечения, баллы	После лечения, баллы
Боли ночью в кровати	$28,51 \pm 2,93$	$14,1 \pm 3,15^*$
Боли сидя или лежа	$36,5 \pm 1,93$	$25,19 \pm 2,03^*$
Боли в вертикальном положении	$42,25 \pm 3,15$	$25,5 \pm 2,83^*$
Боли при движении	$54,21 \pm 1,75$	$29,51 \pm 3,15^*$
Болезненность при пальпации	$63,81 \pm 5,31$	$26,1 \pm 5,17^*$

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений.

Оценивая динамику болевого суставного синдрома по шкале Лекена в баллах, следует отметить, что на протяжении 2 лет интермиттирующей терапии Алфлутопом достоверно улучшились параметры суставного синдрома при различных степенях функциональной нагрузки (табл. 2).

Таблица 2. Оценка боли (дискомфорта и максимальной дистанции передвижения) по шкале Лекена (баллы)

Шкала Лекена	До лечения, баллы	После лечения, баллы
Продолжительность утренней скованности или боли после вставания	$2,6 \pm 0,15$	$1,53 \pm 0,21^*$
Боли или дискомфорт после ночного отдыха	$3,01 \pm 0,19$	$1,59 \pm 0,12^*$
Боль при ходьбе	$2,95 \pm 0,2$	$1,63 \pm 0,17^*$
Боль или дискомфорт в положении сидя в течение двух часов	$2,56 \pm 0,18$	$1,38 \pm 0,11^*$
Продолжительность стояния в течение 30 мин усиливает боль	$2,85 \pm 0,19$	$1,39 \pm 0,09^*$
Интегральная балльная шкала Лекена	$13,97 \pm 2,56$	$7,52 \pm 1,15^*$

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений.

Таблица 3. Динамика функционального индекса WOMAC на фоне терапии Алфлутопом у наблюдаемых больных

Показатели	До лечения	После лечения
Артралгия, мм	$245,91 \pm 38,02$	$115,16 \pm 34,93^*$
Скованность, мм	$54,21 \pm 11,8$	$39,2 \pm 9,73^*$
ФН – функциональная недостаточность, мм	$895,47 \pm 62,5$	$623,53 \pm 51,52^*$
Суммарный индекс WOMAC	$1195,59 \pm 140,23$	$777,89 \pm 119,71^*$

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений.

По результатам проведенной у наблюдаемых больных терапии нами была выявлена положительная динамика клинических проявлений остеоартроза в отношении болей механического характера, степени припухлости суставов и болезненности при пальпации. После проведенной терапии разгибание в коленном суставе увеличилось на $24,8 \pm 1,12^\circ$ ($p = 0,022$), а амплитуда движений возросла в среднем на $32,8 \pm 1,6^\circ$ ($p = 0,016$), что свидетельствует о статистически значимых изменениях функционального состояния суставов.

Детальную оценку функционального состояния суставов позволил дать анализ индекса WOMAC (табл. 3).

Анализируя полученные значения функционального индекса WOMAC, можно сделать вывод об эффективности терапии Алфлутопом с достоверным симптом-модифицирующим действием: статистически значимо уменьшились выраженность болей, скованность; функция суставов не только сохранилась, но и улучшилась. Соответственно, Алфлутоп как хондропротектор при интермиттирующем приеме комбинированного лечения внутрисуставными инъекциями с продолжением внутримышечного курса оказывает достоверный эффект в отношении симптоматики гонартроза.

Фармакологическое действие Алфлутопа определяется не только как хондропротективное, но и как противовоспалительное, анальгезирующее, стимулирующее регенерацию хрящевой ткани

Помимо указанных параметров, нами была выявлена значимая положительная динамика, отразившаяся не только в уменьшении клинических проявлений синовита (флюктуации), но и в уменьшении отека мягких тканей по данным УЗИ, выпота в суставную полость, толщины синовиальной оболочки в миллиметрах.

По данным вопросника HAQ, у пациентов отмечалась положительная динамика общего состояния здоровья: его физического, психологического и социального компонентов, о чем свидетельствует облегчение выполнения таких повседневных действий, как одевание, уход за собой, вставание, личная гигиена, ходьба, сила кистей и прочие виды деятельности.

Таблица 4. Динамика шкал опросника HAQ по результатам терапии Алфлутопом

Шкалы	1	2	3	4	5	6	7	8	Общий балл
До лечения	2,13 ± 0,76	2,27 ± 0,84	1,91 ± 0,65	1,87 ± 0,52	2,19 ± 0,86	1,44 ± 0,87	2,17 ± 0,83	1,63 ± 0,91	15,61 ± 2,49
После лечения	1,32 ± 0,85 *	1,27 ± 0,64 *	1,87 ± 0,67	1,71 ± 0,57	1,13 ± 0,43*	1,02 ± 0,74 *	1,31 ± 0,7 *	1,56 ± 0,54	11,19 ± 2,1 *

Примечание: шкала 1 – одевание и уход за собой, 2 – вставание, 3 – прием пищи, 4 – прогулки, 5 – гигиена, 6 – достижимый радиус действия, 7 – сила кистей, 8 – прочие виды деятельности (* $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений).

Таким образом, согласно данным, представленных в *таблице 4*, по результатам 2-летнего наблюдения за пациентами, которым проводилась терапия Алфлутопом, удалось добиться статистически значимого улучшения функционального состояния суставов, что подчеркивает высокую эффективность терапии Алфлутопом.

В заключение приводим данные о развитии нежелательных побочных явлений (*табл. 5*).

Согласно представленным в *таблице 5* данным, нежелательные гастроинтестинальные реакции отмечались у 6 (10%) человек, продолжались не более суток. У 2 человек с гастралгией проводилась медикаментозная коррекция спазмолитическими средствами (Но-шпа), у 1 больного с жидким стулом назначался имодиум по 1 таблетке сублингвально каждые 2 ч до исчезновения симптомов.

Следовательно, по результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что препарат Алфлутоп

Таблица 5. Оценка нежелательных реакций при проведении терапии

Нежелательные реакции	Количество больных (n)	% больных
Гастралгия	2	3,33
Тошнота	2	3,33
Жидкий стул	1	1,67
Метеоризм	1	1,67

является эффективным средством лечения больных с гонартрозом, так как достоверно влияет на выраженность клинической симптоматики, уменьшая болевой суставной синдром, расширяя функциональные возможности пациентов и улучшая качество жизни.



ЛИТЕРАТУРА

- Гроппа Л., Мынзату И., Карасава М. и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. *Клиническая ревматология*, 1995, 3.: 20-22.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат Алфлутоп в лечении остеоартроза. *Научно-практическая ревматология*, 2001, 2: 51-53.
- Ходырев В.Н., Знаишева Н.И., Лобанова Г.М., Ридняк Л.М. Оценка клинической эффективности Алфлутопа при остеоартрозе (двухлетнее исследование). *Научно-практическая ревматология*, 2003, 1: 43-46.
- Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р., Шевченко О.В. Инъекционная терапия остеоартроза. *Качество жизни. Медицина. Болезни костно-мышечной системы*, 2003, 3: 69-72.
- Коршунов Н.И. Хондропротективная терапия больных остеоартрозом. *Фарматека*, 2008, 12(66): 71-74.
- Миронова З.С., Орлецкий А.К., Нацвиливили З.Г., Макнасси С.Т. Отчет о клиническом применении препарата «Алфлутоп» для лечения остеоартроза в травматолого-ортопедической практике. ЦИТО им. Пирогова. 2000.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В., Мач Э.С. Отчет о применении хондропротективного препарата Алфлутоп в терапии остеоартроза. ГУ институт ревматологии РАМН, 2003 г. Сб. материалов по препарату Алфлутоп за 2001-2003.1. Ромфарм компани. 119 с.
- Зборовский А.Б., Мозговая Е.Э. Алфлутоп: опыт многолетнего клинического применения. *Фарматека*, 2006, 19: 35-40.
- Рачин А.П. Доказательная фармакоаналитика терапии остеоартроза. *Фарматека*, 2007, 19: 81-86.
- Лиля А.М. Локальная терапия заболеваний суставов. *РМЖ*, 2005, 13(8): 535-539.
- Салихов И.Г., Волкова Э.Р., Якупова С.П. Периакулярное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата. *Consilium medicum*, 2006, 8(2): 59-61.
- Светлова М.С. Применение препаратов Алфлутоп и глюкозамина гидрохлорид в лечении больных остеоартрозом. Автореферат дисс. к.м.н., Ярославль, 2003, 25 с.
- Алексеева Л.И. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптома структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2: оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(2): 174-177.
- Алексеева Л.И. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование симптома и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1: оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*, 2013, 5: 532-538.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат Алфлутоп в лечении остеоартроза. Сб. статей «Доказательная медицина. Научное доосье: Результаты клинических исследований в реальной клинической практике за 20 лет применения Алфлутопа 1995–2014 гг.». 2015.



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*

* Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов, Л.И. Алексеева, Е.П. Шаропова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Н.А. Шостак и соавт. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177

Реклама



БИОТЕННОС 115432, Москва, Пр-т Андропова, 18, корп. 6
8-800-333-24-71 www.alflutop.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

В последние десятилетия в ревматологии отмечается явный прогресс, связанный с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В то же время применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации, включая оппортунистические (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также повышенный риск реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза (ТБ). Помимо этого, регистрируются случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в т. ч. с летальным исходом. В настоящем обзоре проанализированы данные литературы, преимущественно последних 5 лет, касающиеся частоты и локализации инфекций у больных ревматоидным артритом при лечении различными ГИБП. Охарактеризована значимость различных инфекций (ТБ, пневмонии, хронические вирусные гепатиты, герпес-вирусные инфекции и др.) в тактике курации указанных больных. Подчеркнута необходимость более широкого применения иммунизации различными вакцинами (в первую очередь пневмококковой и противогриппозной) пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, инфекции, вакцинация.

B.S. BELOV, MD, M.S. NAUMTSEVA, PhD in medicine, G.M. TARASOVA, MD, D.V. BUKHANOVA

FSBSI Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology

BIOLOGICAL THERAPY AND INFECTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: MODERN ASPECTS

In the recent decades rheumatology has been witnessing the marked progress associated with introduction into clinical practice of gene engineering biological drugs. At the same time use of these drugs is associated with the increasing risk of development of infections of various nature and localization including opportunistic (invasive mycoses, pneumocystic pneumonia etc.) as well as the increased risk of reactivation of the latent infection, tuberculosis (TB), first of all. In addition to this, cases of grave infections (pneumonia, sepsis, bacterial arthritis, skin and soft tissue lesions etc.) are registered, including – with lethal outcome. This review analyzes the literature data predominantly of the recent 5 years relating to frequency and localization of infections in rheumatoid arthritis patients at therapy by various GIBD. The importance of various infections (TB, pneumonias, chronic viral hepatitis, herpes-viral infections etc.) in the tactics of the specified patients follow-up is characterized. The necessity of a wider use of immunization by various vaccines (first of all, pneumococcal and anti-flu ones) of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases is underlined.

Keywords: rheumatoid arthritis, gene engineering biological drugs, infections, vaccination.

В современной ревматологии по-прежнему сохраняет свою значимость проблема коморбидных инфекций (КИ), формирование которых обусловлено как самим ревматическим заболеванием (РЗ), так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. КИ существенно влияют на морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. На протяжении последних 40 лет известно о высокой частоте КИ, которые осложняют течение ревматоидного артрита (РА). При этом КИ развиваются в 1,5 раза чаще у пациентов с РА по сравнению с популяцией и занимают второе место (после активности болезни) в ряду причин летальных исходов этих больных [1].

Последние десятилетия ознаменовались существенными изменениями в ревматологии, обусловленными главным образом активным и нарастающим внедрением

генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику. Однако накопление мирового клинического опыта позволило констатировать, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации.

Механизмы, которые лежат в основе нарастающего риска инфекционных осложнений, связанных с применением ГИБП, на сегодняшний день до конца не распознаны. В то же время повышенная восприимчивость больных к тем или иным видам инфекции, возможно, объясняется тем, что действие указанных препаратов направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ, которые одновременно являются ключевыми факторами иммунной защиты человека, а именно: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1, интерлейкин-6, В- и Т-лимфоциты и др.

ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α

Открытие основных провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО- α , обусловило создание группы препаратов (инфликсимаб-ИНФ, адалимумаб-АДА, этанерцепт-ЭТЦ, голимумаб-ГЛМ, цертолизумаб пэгол-ЦЗП), блокирующих его действие. Применение ингибиторов ФНО- α (иФНО- α), прежде всего при РА, было весьма успешным. В то же время в клинических исследованиях все чаще отмечали такую проблему, как нарастание частоты развития и тяжести течения инфекционных осложнений, в том числе оппортунистических (пневмоцистная пневмония – Пн, инвазивные микозы и др.), а также повышение риска реактивации латентной инфекции, главным образом туберкулеза (ТБ). Кроме того, отмечались случаи тяжелых инфекций (сепсис, Пн, поражение кожи и мягких тканей, бактериальный артрит и др.), в том числе заканчивавшиеся летально. Данные относительно риска развития инфекций представлялись весьма неоднозначными. В частности, в большинстве рандомизированных клинических исследований (РКИ) отмечалась низкая частота развития тяжелых инфекций, которая была аналогична таковой при других базисных противовоспалительных препаратах (БПВП), в частности метотрексата (МТ) или для больных РА в целом. Однако применение иФНО- α у больных РА и другими РЗ в условиях реальной клинической практики сопровождалось явным нарастанием частоты инфекций, в том числе серьезных (т. е. требовавших госпитализации и назначения парентерального введения антибиотиков). Британские авторы в ходе ретроспективного исследования констатировали, что активное применение иФНО- α у 709 больных с различными РЗ в период с 1997 по 2004 г. привело к нарастанию частоты развития серьезных КИ (СКИ) с 3,4 до 10,5 на 100 пациенто-лет [2]. Более впечатляющими являются данные швейцарских исследователей, которые показали, что при лечении ИНФ и ЭТЦ развитие СКИ наблюдалось в 18,3% случаев. Отмечено, что при лечении больных РА указанными ГИБП ежегодная частота СКИ возросла с 0,008 до 0,181 на 100 пациенто-лет, т. е. в 22 раза [3].

В ходе крупного когортного исследования, которое включало более пяти тысяч пациентов с РА, верифицированные бактериальные инфекции у больных, получавших иФНО- α , по сравнению с таковыми, принимавшими МТ, встречались в два раза чаще в целом и в четыре раза чаще в течение первых шести месяцев терапии [4].

Нарастающая частота развития СКИ при лечении как иФНО- α , так и другими ГИБП подтверждается данными крупных наблюдательных исследований, метаанализов и национальных регистров. В когорте больных Британского регистра биологических препаратов частота СКИ в течение первых 90 дней терапии иФНО- α была выше, чем при лечении БПВП как в целом, так и для ЭТЦ, ИНФ и АДА в отдельности (в 4,6, 4,1, 5,6 и 3,9 раза соответственно) [5]. Выполненный спустя 4 года анализ данных этого же регистра показал, что частота СКИ при лечении иФНО- α составила 12,8% или 4,2 на 100 пациенто-лет и была максимальной в течение первых 6 мес. лечения [6]. По

данным специалистов, которые анализировали материалы германского регистра RABBIT, частота развития бактериальных СКИ при лечении РА ЭТЦ составила 6,4, ИНФ – 6,2, БПВП – 2,3 на 100 пациенто-лет ($p=0,016$) [7]. Впоследствии этими же авторами предложена специальная шкала (RABBIT risc score), позволяющая оценивать риск развития СКИ у больных РА, получающих иФНО- α . В частности, показано, что применение иФНО- α повышает риск развития СКИ в 2 раза по сравнению с БПВП. Если при этом больной получает суточную дозу преднизолона ≥ 15 мг, риск инфекции повышается до 4,7 [8]. В соответствии с последними данными, частота развития СКИ среди пациентов указанного регистра составляет 5,4% [9]. Анализ шведского регистра показал, что частота развития СКИ на фоне стартовой терапии иФНО- α составила 5,4, а при неэффективности последней и замене одного иФНО- α на другой – 10 на 100 пациенто-лет [10]. По данным итальянского регистра GISEA, среди больных РА, получавших терапию иФНО- α , СКИ встречались в 8,16 % случаев [11]. У пациентов с РА, включенных в голландский регистр DREAM, частота СКИ на фоне терапии иФНО- α составила в целом 6,3%, достигая максимума в течение первого года и снижаясь в дальнейшем (4,57–2,91 на 100 пациенто-лет соответственно). Показатели частот СКИ, в зависимости от препаратов, были следующими: АДА-2,61, ИНФ – 3,86, ЭТЦ – 1,66 на 100 пациенто-лет соответственно. По данным мультивариантного анализа, к значимым предикторам развития СКИ отнесены возраст старше 65 лет (относительный риск – ОР 2,11; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,39–3,22; $p = 0,001$), значение индекса боли по визуальной аналоговой шкале (ОР 0,98; 95% ДИ 0,98–1,0; $p = 0,017$), показатель HAQ (ОР 1,57; 95% ДИ 1,12–2,22; $p = 0,011$), лечение глюкокортикоидами – ГК (ОР 1,54; 95% ДИ 1,08–2,20; $p = 0,017$). В структуре СКИ ведущую позицию занимали инфекции нижних дыхательных путей (38,8%), за ними следовали инфекционные поражения кожи и мягких тканей (17%), а также костно-мышечной системы (11%) [12].

Активное применение ингибиторов ФНО- α у 709 больных с различными РЗ в период с 1997 по 2004 г. привело к увеличению частоты развития серьезных КИ с 3,4 до 10,5 на 100 пациенто-лет

Для относительно недавно внедренных в клиническую практику представителей иФНО- α – ГЛМ и ЦЗП наиболее часто встречающимися серьезными неблагоприятными реакциями также являются СКИ. Так, после 160 недель лечения частота СКИ среди больных РА, получавших ГЛМ по 50 мг или 100 мг ежемесячно, была значительно выше, чем в плацебо-контроле (5,45, 8,9 и 2,5% соответственно) [13]. По данным исследования GO-FORWARD и его открытой продолженной части, частота СКИ при лечении ГМБ больных РА в течение 5 лет составила 11,5% [14]. При интегральном анализе отдаленной переносимости частота СКИ, развившихся в рамках РКИ,

при лечении ЦЗП была в 4,81 раза выше, чем в плацебо-контроле (6,14 и 1,34 на 100 пациенто-лет соответственно), а в течение первых трех месяцев терапии этот показатель составил 10,67 (7,87 и 0,79 на 100 пациенто-лет соответственно) [15].

Таким образом, повышенный риск развития инфекций наблюдается при использовании любого иФНО- α . Наличие его в целом не зависит от конкретного механизма блокады ФНО, технологии производства, способа введения и других характеристик препарата. Частота бактериальных СКИ при лечении иФНО- α значимо возрастает в 2–4 раза, особенно в первые 90 дней лечения, и увеличивается при сочетании с МТ.

РИТУКСИМАБ

По данным РКИ, при лечении ритуксимабом (РТМ) отмечено повышение частоты СКИ, однако достоверных отличий от групп сравнения не наблюдалось. В частности, в ходе исследования REFLEX она составляла 3,7 и 5,2 на 100 пациенто-лет для плацебо и РТМ соответственно [16]. При этапном анализе данных проспективного наблюдательного когортного исследования SUNSTONE, ставящего своей целью изучение безопасности РТМ у больных РА в условиях реальной клинической практики, частота СКИ составила 20%, или 5,8 на 100 пациенто-лет [17]. По данным французского регистра AIR, в течение 7-летнего наблюдения среди 1 985 больных РА, получавших РТМ, отмечен 281 (14,2%) случай СКИ. Основными факторами риска развития СКИ были хроническая легочная и/или сердечная недостаточность (ОР 3,0, $p=0,01$), внесуставные проявления болезни (ОР 2,9, $p=0,009$), низкий (<6 г/л) исходный уровень IgG (ОР 4,9, $p=0,005$). У 51% больных СКИ развивались в течение 3 мес. у 79% – 6 мес. от начала лечения РТМ. Среди пациентов, получавших ≥ 1 курса лечения РТМ, показана сохраняющаяся, но не нарастающая частота развития инфекций, включая СКИ [18, 19].

АБАТАЦЕПТ

В ходе РКИ частота развития СКИ при лечении абатацептом (АБЦ) была достаточно низкой. Однако, по данным годового исследования AIM, СКИ преобладали в группе пациентов, получавших АБЦ [20]. При оценке безопасности АБЦ в реальной клинической практике (исследование ASSURE) частота СКИ достоверно не отличалась от контроля (2,9 и 1,9% соответственно) [21]. Продемонстрировано нарастание частоты СКИ при комбинации АБЦ с иФНО- α [22]. В целом при оценке 8 крупных РКИ частота развития СИ при внутривенном (в/в) введении АБЦ была выше, чем в контроле (5,5% и 2,0%, ОР 3,68 и 2,6 соответственно) и снижалась при более длительном (>1 года) периоде наблюдения (ОР 2,87) [23]. В рамках реальной клинической практики (французский регистр ORA) частота развития СКИ при в/в введении АБЦ составила 7,1%, или 4,1 на 100 пациенто-лет. При этом увеличение возраста на каждые 10 лет и наличие в анамнезе СКИ/рецидивирующих инфекций, по данным мультивариантного

анализа, расценены как значимые факторы риска СКИ при лечении АБЦ ($p=0,001$ и $p=0,009$ соответственно) [24]. По данным ретроспективного когортного исследования, частота СКИ, требовавших госпитализации среди больных РА, получавших АБЦ, не отличалась от таковой при лечении другими ГИБП (35 и 36 на 1000 пациенто-лет соответственно) [25]. Наиболее частой локализацией СКИ были органы дыхания (Пн, бронхит, синусит), урогенитальный тракт (пиелонефрит), кожа и мягкие ткани, а также пищеварительная система (дивертикулит). Отмечено незначимое нарастание частоты герпесвирусной инфекции по сравнению с контролем (2 и 1% соответственно). Случаев развития инфекций, ассоциированных с вирусами гепатита С (HCV), иммунодефицита человека (ВИЧ) и JC не наблюдалось [26, 27].

Частота бактериальных серьезных коморбидных инфекций при лечении иФНО- α значимо возрастает в 2–4 раза, особенно в первые 90 дней лечения, и увеличивается при сочетании с метотрексатом

Интегрированный анализ безопасности недавно внедренной в клиническую практику лекарственной формы АБЦ для подкожного (п/к) введения показал, что риск развития СКИ был ниже, чем при в/в введении препарата (1,94 и 2,87 соответственно), а спектр клинических проявлений практически не различался. При 24-месячном проспективном наблюдении нарастание риска СКИ не отмечено [28].

ТОЦИЛИЗУМАБ

В ходе РКИ и продолженных открытых исследований частота СКИ, развивавшихся при лечении тоцилизумабом (ТЦЗ), колебалась в пределах 4,4–9,0 на 100 пациенто-лет [29–36] и была аналогичной таковой у больных, получавших иФНО- α . При увеличении суточной дозы с 4 до 8 мг/кг вероятность развития СКИ повышалась в 2,33 раза [37]. Основными факторами риска развития СКИ были возраст старше 65 лет (ОР 1,54 $p=0,0415$), длительность болезни более 10 лет (ОР 1,8 $p=0,0052$), предшествующая или сопутствующая патология дыхательной системы (ОР 1,9 $p=0,002$) и суточная доза ГК >5 мг (ОР 2,8 $p=0,0004$) [33]. Также сходной с иФНО- α была структура инфекционных осложнений, которые включали Пн, флегмону, Herpes zoster-инфекцию, бактериальный артрит, реактивацию латентных инфекций, в т. ч. микобактериальных и т. д. В отдельных случаях СКИ приводили к летальному исходу. Эксперты Японской коллегии ревматологов полагают, что для минимизации развития оппортунистических инфекций у больных РА перед назначением ТЦЗ необходимо соблюдение следующих условий; а) число лейкоцитов периферической крови $\geq 4000/\text{мм}^3$, б) число лимфоцитов периферической крови $\geq 1000/\text{мм}^3$, в) отрицательный сывороточный тест на 1,3-бета-D-глюкан (маркер глубоких инвазивных микозов) [38].

При формировании антибактериальной защиты макроорганизма особая роль ИЛ-6 состоит еще и в том, что он, с одной стороны, являясь эндогенным пирогеном, инициирует повышение температуры тела, с другой – стимулирует продукцию белков острой фазы. Вследствие этого при лечении ТЦЗ больных РА клинические (лихорадка, слабость) и лабораторные (повышение СОЭ и СРБ) симптомы инфекционного процесса могут быть стертыми или отсутствовать. Следовательно, необходимо сохранять высокую степень настороженности с целью раннего выявления инфекционных осложнений, в т. ч. СКИ. В качестве казуистики приводят описание случая тяжелой Пн с минимальными поначалу клиническими проявлениями и развитием шокового состояния в течение первых суток от начала терапии ТЦЗ [39].

ТОФАЦИНИБ

Тофацитиниб (ТОФА) – ингибитор янус-киназ 1–3 типов – зарегистрирован для лечения РА в Российской Федерации в 2013 г. По данным РКИ, частота СКИ при лечении ТОФА среди пациентов, ранее не получавших ГИБП, не отличалась от таковой в контроле и составила 3,29, 3,08 и 1,88 на 100 пациенто-лет в группах больных, принимавших ТОФА в дозе 5 или 10 мг/сут либо плацебо соответственно. На фоне терапии ТОФА отмечено нарастание частоты СКИ среди больных, принимавших в прошлом БПВП, по сравнению с пациентами, получавшими ранее ГИБП (4,7 и 3,7 на 100 пациенто-лет соответственно) [40]. Наиболее значимыми факторами риска СКИ при лечении ТОФА были возраст старше 65 лет (ОР – 2,3), сахарный диабет (2,0), прием ГК в суточной дозе > 7,5 мг (1,5), применение ТОФА в суточной дозе 10 мг (1,4) [41]. При анализе данных 5 РКИ, выполненных в рамках исследований II фазы, частота СКИ достигала 5,4% [42]. В работе, посвященной изучению эффективности и безопасности ТОФА у больных умеренным и тяжелым РА (4 102 человека), частота СКИ (главным из которых была Пн) составила 4,5%, *Herpes zoster* – 6,1%, оппортунистических КИ (включая туберкулез) – 0,7%. При этом КИ рассматривались в качестве основной причины как временного прекращения приема ТОФА, так и его полной отмены (14,4 и 3,8% соответственно) [43]. Согласно последним данным по безопасности ТОФА, полученным в ходе 7-летнего наблюдения, частота СКИ составила 8,4%, или 2,8 на 100 пациенто-лет [44].

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

На рубеже XX–XXI вв., когда выполнялось достаточно большое количество РКИ, способствовавших быстрому внедрению ГИБП в клиническую практику, сравнительные исследования между различными классами этих препаратов практически не проводились. В силу этого судить о сравнительной эффективности и, что не менее важно, переносимости было возможно только с помощью не прямых сопоставлений. Так, в Кохрановском обзоре J.Singh и соавт. проанализировали данные 1 643 РКИ и 46 продол-

женных открытых исследований, включавших более 50 тыс. больных. Показано, что при стратификационном метаанализе вероятность развития СКИ при лечении ГИБП в целом была значимо выше, чем в контроле (отношение шансов ОШ – 1,3, 95% ДИ 1,04–1,82), достигая максимума в первые 6 мес. от начала лечения (ОШ – 1,6, 95% ДИ 1,23–2,08). При непрямом сопоставлении отдельных ГИБП между собой оказалось, что значимо более высокий риск СКИ наблюдался при лечении ЦЗП (ОР – 4,75, 95% ДИ 1,52–18,05). Как отмечают авторы, «...имеется потребность в большем числе исследований отдаленной безопасности ГИБП и крайняя необходимость в публикациях, посвященных сравнительной безопасности различных ГИБП, предпочтительно без участия фарминдустрии. Наиболее значимыми источниками получения дополнительной информации о краткосрочной и отдаленной безопасности являются национальные и международные регистры и иные типы крупных баз данных» [45].

В подтверждение вышеизложенному можно привести исследование ADACTA, в ходе которого не выявлено различий по частоте СКИ среди больных РА, получавших ТЦЗ или АДА в рамках монотерапии (по 4% в каждой группе) [46]. В ходе 2-летнего исследования AMPLE сравнивали эффективность и переносимость п/к введения АБЦ и АДА. В обеих группах частота СКИ была сопоставимой (3,8 и 5,8% соответственно). Примечательно, что терапия АБЦ у всех больных с СКИ (12 чел.) после излечения от инфекции была продолжена. В группе АДА из 19 больных с СКИ 9 выбыли из исследования (47,4%) [47].

По данным выполненного в Великобритании открытого РКИ ORBIT, частота СКИ в группах больных РА, получавших РТМ или иФНО-α, значимо не различалась (5,6 и 3,3% соответственно) [48].

При сопоставлении безопасности различных иФНО-α в рамках метаанализа, включавшего 44 исследования, вероятность развития серьезных коморбидных инфекций у больных РА, получавших этанерцепт, была минимальной

При сопоставлении безопасности различных иФНО-α в рамках метаанализа, включавшего 44 исследования, вероятность развития СКИ у больных РА, получавших ЭТЦ, была минимальной (ОР 0,73, 95% ДИ 0,45 1,20) по сравнению с АДА (ОР 1,69, 95% ДИ 1,12 2,54), ИНФ (ОР 1,63, 95% ДИ 1,07 2,47), ГЛМ (ОР 1,55 95% ДИ 0,76 3,17) и ЦЗП (ОР 1,98, 95% ДИ 0,99 3,96) [49].

В течение 2004–2013 гг. в регистре итальянского региона Ломбардия идентифицировано 4 656 больных РА, у которых имела место госпитализация по поводу СКИ, развившихся на фоне ГИБП. При выборе ЭТЦ в качестве препарата сравнения отношения рисков развития СКИ, требовавших госпитализации, были следующими: АБЦ-0,29, АДА-1,37, ЦЗП – 1,31, ГЛМ-1,09, ИНФ-0,96, РТМ-0,95, ТЦЗ-1,24 [50].

В целом в соответствии с результатами одного из последних метаанализов риск развития СКИ, рассчитан-

ный с использованием статистической модели со случайным эффектом у больных РА, получающих ГИБП, в 4,1 раза превосходит таковой при лечении БПВП [51].

ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Как упоминалось выше, активное внедрение ГИБП в клиническую практику сопровождалось нарастанием числа случаев гранулематозных инфекций. При анализе базы данных AERS (Adverse Effects Report System) Американской комиссии по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (Food & Drug Administration – FDA) оказалось, что на фоне активного внедрения ИНФ в лечение больных РА частота активной ТБ-инфекции увеличилась в 4 раза [52]. По данным испанского регистра BIOBADASER, частота активного ТБ у больных РА на фоне лечения иФНО-α возрастала в 6,2 раза [53]. В результате 3-летнего проспективного исследования, выполненного во Франции (RATIO), выявлено 69 новых случаев ТБ у больных РЗ, получавших иФНО-α. Из них 36 больных получали ИНФ, 28 – АДА и 5 – ЭТЦ. При анализе методом «случай-контроль» оказалось, что применение ИНФ или АДА сопровождалось повышением риска ТБ-инфекции по сравнению с ЭТЦ в 13,3 и 17,1 раза соответственно. Данный факт обусловлен различиями в механизме действия двух видов иФНО-α на мембранно-связанный ФНО и, следовательно, различным влиянием на эффекторные и регуляторные Т-клетки. Другими факторами риска развития ТБ были возраст, первый год лечения иФНО-α и проживание в эндемичном регионе [54]. Сходные данные представлены в Британском регистре биологических препаратов, где активная ТБ-инфекция была диагностирована у 40 больных, получавших иФНО-α. По сравнению с ЭТЦ риск развития ТБ возрастал в 2,84 раза для ИНФ и в 3,53 – для АДА [55]. Считается, что на ранних этапах лечения иФНО-α происходит реактивация латентного ТБ-процесса, а в более поздние сроки – развитие ТБ-инфекции de novo. У таких пациентов могут возникнуть проблемы в лечении ТБ, обусловленные низкой эффективностью стандартных терапевтических схем.

В соответствии с результатами одного из последних метаанализов риск развития серьезных коморбидных инфекций, рассчитанный с использованием статистической модели со случайным эффектом, у больных РА, получающих ГИБП, в 4,1 раза превосходит таковой при лечении БПВП

На современном этапе развитие ТБ отмечено при лечении всеми ГИБП (в большей или меньшей степени) [56]. Опасность развития ТБ на фоне биологической терапии непосредственно связана с распространением данной инфекции в популяции. Следовательно, проблема снижения риска активного ТБ у ревматологических больных в России особенно актуальна. В связи с этим ведущими

ми ревматологами и фтизиатрами Российской Федерации были опубликованы методические рекомендации, где изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике ТБ при планировании и проведении терапии ГИБП у больных РЗ [57, 58]. Авторы подчеркивают, что с учетом расширения показаний к применению биологической терапии, появления новых препаратов этого класса и значительного роста числа больных, получающих указанное лечение в течение длительного времени, следует вести речь о формировании новой группы высокого риска развития ТБ. Такие больные нуждаются не только в скрининге ТБ перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании, которое направлено на исключение развития активного ТБ и мониторинг латентной ТБ-инфекции.

ПНЕВМОНИЯ

Пн занимают лидирующее место в структуре инфекционных осложнений среди пациентов с РЗ. По данным ретроспективного когортного исследования, выполненного британскими учеными, риск инвазивной пневмококковой инфекции (включая Пн) значительно нарастал у госпитализированного контингента больных РА (ОШ 2,47; 95% ДИ 2,41–2,52), [59].

В связи с активным внедрением в клиническую практику ГИБП, проблема Пн при РА в последние годы стала более значимой.

По данным германского регистра RABBIT, Пн значительно чаще встречались среди больных РА, получавших ИНФ (ОР 4,62; 95% ДИ 1,4–9,5) и ЭТЦ (ОР 2,81; 95% ДИ 1,2–7,4), чем у пациентов, получавших традиционные БПВП. [7]. В результате 7-летнего наблюдения за когортой, включающей 20 814 больных РА, M.Lane и соавт. продемонстрировали, что частота СКИ, требующих госпитализации, составила 7%. При этом значимыми факторами риска развития СКИ были лечение преднизолоном (ОР 2,14; 95% ДИ 1,88–2,43) или иФНО-α (ОР 1,24; 95% ДИ 1,02–1,50). Пн развивалась гораздо чаще других СКИ независимо от вида применяемой терапии [60]. При анализе отдаленной безопасности РТМ у 3 595 больных РА (в т. ч. 1 246 пациентов с длительностью наблюдения более 5 лет) Пн также была наиболее частой СКИ (2%) [61]. По данным японских исследователей, активное внедрение в клиническую практику ТЦЗ привело к значимому росту числа серьезных респираторных инфекций у больных РА. Среди пациентов, получавших ТЦЗ, частота инфекций нижних дыхательных путей была втрое выше, чем в контроле, и составила 1,77 и 0,53 на 100 пациенто-лет соответственно. После стандартизации по возрасту и полу риск развития СКИ указанной локализации в когорте ТЦЗ составил 3,64 (95% ДИ 2,56–5,01) [62]. В ретроспективной когорте больных РА, включенных в базу данных Medicare, Пн была ведущей СКИ при лечении каждым из 8 ГИБП (29,9–35,9%) [63].

При лечении ГИБП необходимо помнить о возможности развития пневмоцистной Пн, которая по клиническим и рентгенологическим характеристикам может практиче-

ски не отличаться от «метотрексатного пневмонита» [64, 65]. Госпитальная летальность от пневмоцистной Пн у больных РА составляет 30,8%. Подчеркивается, что в целом летальность от пневмоцистной Пн среди ВИЧ-негативных пациентов втрое выше, чем у больных СПИДом (30–60 и 10–20% соответственно). Исходя из этого, считают крайне необходимой разработку международного консенсуса по профилактике пневмоцистной Пн при РЗ с четким определением показаний и лекарственных схем [66].

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Течение и терапию РА могут осложнить разнообразные вирусные инфекции как эндемического (вирусы гриппа, гепатита А, В, С и т. д.), так и оппортунистического (Herpesviridae, JC-вирусы и др.) происхождения.

Хронические вирусные гепатиты

Genatum B

Курация больных РЗ в целом и РА в частности в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. По данным литературы последних 5 лет, частота HBV-носительства среди больных РА и спондилоартропатиями колеблется от 10 до 66% [67–72]. С другой стороны, случаи реактивации HBV-инфекции описаны для всех ГИБП, включая развитие фульминантного гепатита у больных РА и болезнью Стилла на фоне терапии ИНФ [73, 74]. Японскими исследователями установлено, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активации инфекции в 10,9 раза ($p=0,008$) [69]. Накапливается число сообщений о HBV-реактивации в результате применения РТМ у больных РА [75–79]. Использование метода логистической регрессии позволило установить, что назначение РТМ больным РА значимо повышало риск HBV-реактивации (ОШ 5,4 95% ДИ 2,9–10,2, $p < 0,001$) [80].

В настоящее время большинство авторов, включая экспертов EULAR, полагают, что у неактивных HBV-носителей ГИБП-терапия может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов [81–84]. Выбор противовирусного препарата и длительность его применения зависят от планируемой продолжительности ГИБП-терапии и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога. Как правило, лечение противовирусными препаратами начинают за 1–2 недели до начала ГИБП-терапии и продолжают по меньшей мере 6–12 мес. после ее окончания. В процессе терапии обязательно мониторинг титров HBs-антител, уровней виремии и трансаминаз каждые 4–8 недель.

Genatum C

Проблема применения ГИБП у носителей вируса гепатита С (HCV) по-прежнему привлекает внимание исследователей. В частности, известно, что ФНО- α , наряду с другими провоспалительными цитокинами, вырабатывается при HCV-инфекции и, следовательно, играет

важную роль в естественном течении болезни. Показано, что ФНО- α может индуцировать продукцию бета-фактора трансформации роста, экспрессия которого тесно связана с гистологической выраженностью активности процесса и долькового некроза у больных с хронической HCV-инфекцией. Более того, высокие уровни ФНО- α оказывают негативное влияние на ответ макроорганизма больного HCV при терапии интерфероном [85]. Следовательно, блокирование ФНО- α могло бы иметь благоприятные последствия для больных с HCV-инфекцией. Показано, что комбинация ЭТЦ со стандартной противовирусной терапией (интерферон + рибавирин) приводила к более благоприятному результату ($p=0,04$) [86]. Однако длительность терапии в этом исследовании не превышала 3–9 мес.

Эксперты международных и национальных научных ревматологических ассоциаций (EULAR, ACR и др.) настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок

У всех больных перед началом терапии иФНО- α необходимо проводить обследование на HCV. В соответствии с рекомендациями ACR 2015 г., больным с признаками хронической HCV-инфекции, которые получают или получили эффективную противовирусную терапию, условно рекомендуется назначать лечение по поводу РА, протекающего с умеренной и высокой активностью, по общим правилам. Если же пациент с РА и признаками активной HCV-инфекции не получает противовирусную терапию по каким-либо причинам, в этих случаях условно рекомендуется не назначать и-ФНО α , а из БПВП выбирать сульфасалазин или гидроксихлорохин (но не МТ и не лефлюномид). Также подчеркивается необходимость совместной курации таких пациентов ревматологом и инфекционистом (или гастроэнтерологом) с целью мониторинга состояния больных и оценки адекватности противовирусной терапии. Последнее обстоятельство представляется чрезвычайно важным с учетом недавнего появления на рынке препаратов для высокоэффективной терапии гепатита С [87].

В целом для окончательной оценки безопасности применения иФНО- α и других ГИБП при РА с коморбидной HCV-инфекцией необходимы крупномасштабные проспективные исследования с более длительными сроками лечения и наблюдения.

Герпесвирусные инфекции

Имеются данные о том, что частота развития герпесвирусной инфекции (простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция) среди больных РА, получавших иФНО- α , более чем в 10 раз превышала таковую

при лечении БПВП и составляла 5,3 и 0,4 случаев на 100 пациенто-лет соответственно [88]. В другом ретроспективном когортном исследовании встречаемость *Herpes zoster* (HZ) у больных РА составила 9,96 эпизодов на 1 000 пациенто-лет. Независимые факторы риска развития инфекции включали пожилой возраст, применение преднизолона, цитотоксических препаратов и иФНО- α , наличие онкопатологии, хронические заболевания легких, недостаточность функции печени и почек [89]. В рамках германского регистра биологических препаратов HZ-инфекция у больных РА, получавших иФНО- α , развивалась достоверно чаще, чем при использовании БПВП (10,1 и 5,6 случаев на 1000 пациенто-лет соответственно, $p=0,01$). При этом в 18% случаев вирусная инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% потребовалась госпитализация, в 5% отмечались рецидивы [90]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития инфекции HZ у больных РА, получавших иФНО- α , составил 1,56 ($p=0,009$). Частота тяжелых форм данного заболевания у таких пациентов примерно в 2–4 раза выше, чем при лечении БПВП (4,29–20,9% и 2,0–5,5% соответственно) [91]. Н. Yun и соавт. сопоставили частоту выявления HZ среди больных РА-«свитчеров» в зависимости от ГИБП. При выборе ИНФ в качестве препарата сравнения получены следующие значения скорректированных рисков развития HZ-инфекции: АБЦ-0,88, АДА-0,96, ЦЗП – 1,04, ЭТЦ-1,01, ГЛМ-0,97, РТМ-0,94, ТЦЗ-0,92 [92].

При оценке эффективности и безопасности ТОФА у 3 151 больного РА частота выявления HZ колебалась в пределах 5,4–7,7% или 3,37–4,49 на 100 пациенто-лет. При этом HZ-инфекция фигурировала в качестве СКИ с частотой 0,3 на 100 пациенто-лет [93].

J. Curtis и соавт. проанализировали частоту HZ на основании баз данных Medicare и MarketScan, включавших пациентов с РА, находившихся на терапии ГИБП (иФНО α , РТМ, ТЦЗ, АБЦ) и ТОФА [94]. Значения заболеваемости HZ колебались от относительно низких для АДА (1,95 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 1,65–2,31) до высоких для ТОФА (3,87 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 2,82–5,32). Полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития HZ-инфекции значительно повышен у пациентов, получающих терапию ТОФА, в сравнении с ГИБП. Примечательно, что между ГИБП существенных отличий в частоте развития HZ-инфекции авторы не получили (таблица) Учащение опоясывающего герпеса наблюдалось у пациентов пожилого возраста, женского пола, при наличии инфекций в анамнезе и приеме преднизолона в дозе более 7,5 мг/сут, в то время как вакцинация против HZ приводила к снижению заболеваемости.

Следует отметить, что проблема реактивации HZ-инфекции у пациентов с РА с каждым годом становится все более актуальной. В. Veetil и соавт. отметили выраженную тенденцию к нарастанию частоты HZ-инфекции с течением времени, что совпадает с данными популяционных исследований. Так, риск возникновения герпетической инфекции в когорте пациентов с РА, которым диа-

Таблица. Риски развития *Herpes zoster* у больных РА при лечении ГИБП [94].

Препарат	Коэффициент заболеваемости/ 100 пациенто-лет	Отношение рисков
Абатацепт	2,33 (2,04–2,66)	1,00 (референтное)
Адалимуаб	1,95 (1,65–2,32)	1,00 (0,80–1,25)
Голимуаб	2,12 (1,53–2,94)	1,09 (0,76–1,57)
Инфликсимаб	2,71 (2,33–3,08)	1,17 (0,97–1,43)
Ритуксимаб	2,67 (2,22–3,22)	1,12 (0,89–1,41)
Тоцилизумаб	2,48 (2,07–2,98)	1,12 (0,88–1,42)
Тофацитиниб	3,87 (2,82–5,32)	2,01 (1,40–2,88)
Цертолизумаб пэггол	2,55 (2,04–3,20)	1,14 (0,87–1,48)
Этанерцепт	2,08 (1,77–2,45)	1,06 (0,85–1,32)

гноз поставлен в период 1995–2007 гг., был значимо выше, чем в когорте 1980–1994 гг. (ОР = 1,9, 95% ДИ 1,1–3,2) [95].

Тем не менее терапия иФНО- α может быть возобновлена и успешно продолжена после проведения курса противовирусной терапии ацикловиром или валацикловиром и купирования клинических признаков HZ-инфекции.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

ПМЛ – это тяжелое, как правило фатальное, демиелинизирующее заболевание ЦНС, вызываемое паповавирусом JC, принадлежащим к группе ДНК-содержащих полиомавирусов. Частота серопозитивных лиц в популяции составляет около 80%, предполагается возможность латентной персистирующей инфекции. Реактивация вируса и развитие клинически манифестного заболевания наблюдается только при нарушении клеточного иммунитета. Несомненного внимания заслуживают случаи развития ПМЛ при лечении ГИБП, в т. ч. у больных РЗ. В настоящее время имеются сведения о ПМЛ, развившейся у 7 больных РА, при лечении РТМ [96]. Опубликованы сообщения о возникновении ПМЛ при лечении РА ИНФ, ЭТЦ, АДА и ТЦЗ [97–100]. Основные клинические симптомы ПМЛ: головная боль, прогрессирующая деменция, речевые нарушения, атаксия, гиперкинезы, расстройства чувствительности, гемипарезы, признаки поражения черепно-мозговых нервов. Диагноз ПМЛ верифицируют при МРТ (множественные очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга) и выявлении JC-вируса в клетках спинномозговой жидкости. Специфическое лечение не разработано. В связи с изложенным многими авторами подчеркивается необходимость более тщательного наблюдения за больными РЗ, получающими ГИБП, при развитии новой неврологической симптоматики.



НЕ ВЫЗЫВАЕТ ОБРАЗОВАНИЯ
НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ**4

ЭФФЕКТИВЕН В МОНОТЕРАПИИ И
В КОМБИНАЦИИ С МЕТОТРЕКСАТОМ*1-3

20 ЛЕТ КЛИНИЧЕСКОГО ОПЫТА**1-3

ПУТЬ К УСПЕХУ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

* В лечении РА Энбрел назначается в комбинации с метотрексатом. Энбрел может назначаться в монотерапии в случае неэффективности и непереносимости терапии метотрексатом

** По всем зарегистрированным показаниям

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭНБРЕЛ (ЭТАНЕРЦЕПТ)

Раствор для подкожного введения. Энбрел в виде готового раствора 50 мг/мл (одноразовый шприц или шприц-ручка), используется для пациентов, имеющих массу тела более 62,5 кг. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 10 мг и 25 мг во флаконе. У пациентов с массой тела менее 62,5 кг и детей следует использовать лиофилизат для приготовления раствора. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО.

Показания к применению: взрослые: активный ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести; активный прогрессирующий псориатический артрит; тяжелый активный анкилозирующий спондилит; псориаз; дети: ювенильный идиопатический полиартрит у детей и подростков с 2-х лет, распространенный олигоартрит у детей и подростков с 2-х лет, псориатический артрит у подростков с 12 лет, артрит, ассоциированный с энтезитами, с 12 лет; псориаз у детей с 6 лет.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы. Сепсис или риск возникновения сепсиса. Активная инфекция,

включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез). Беременность и период лактации. Детский возраст до 2-х лет.

Меры предосторожности: Больные должны обследоваться на наличие инфекций до начала применения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До начала терапии Энбрелом все пациенты должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом.

Способ применения и дозы: Энбрел вводится подкожно. При терапии взрослых с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом и псориазом рекомендуемая доза составляет 25 мг Энбрела дважды в неделю с интервалом 3-4 дня, альтернативная доза – 50 мг один раз в неделю. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела дважды в неделю с интервалом 3-4 дня (максимальная разовая доза - 25

мг), альтернативный режим дозирования 0,8 мг/кг массы тела 1 раз в неделю (максимальная разовая доза - 50 мг). Подробно по способу применения и дозированию – см. полную информацию в инструкции по применению.

Побочное действие: Очень часто ($\geq 1/10$) и часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Инфекции, включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи. Аллергические реакции. Образование аутоантител. Зуд. Местные реакции после инъекций. Лихорадка. Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов (см. полную информацию в инструкции по применению).

Срок годности: 2 года для формы выпуска - лиофилизат, 3 года для формы выпуска - готовый раствор. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °С не более 6 часов.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению

Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел – Раствор для подкожного введения, 50 мг, утверждена МЗ РФ 05.03.2015 г., рег. уд. ЛСР 006652/09 от 05.03.2015 г. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел – Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 25 мг, утверждена МЗ РФ 23.12.2014 г., рег. уд. ЛСР 006031/09 от 23.12.2014 г. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел – Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 10 мг, утверждена МЗ РФ 11.02.2014 г., рег. уд. ЛСР 002122 от 11.02.2014 г. 4. Каратеев Д.Е. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза альфа? Фокус на иммуногенность. Современная ревматология. 2014; (2):35-40

ВАКЦИНАЦИЯ

На сегодняшний день в ходе многочисленных исследований подтверждены иммуногенность и безопасность в первую очередь противогриппозных и пневмококковых вакцин при РА и других РЗ. Эксперты международных и национальных научных ревматологических ассоциаций (EULAR, ACR и др.) настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. Несмотря на то что при терапии ГИБП наблюдается определенное снижение титров поствакцинальных антител, вакцинацию следует

применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом. Большинство исследователей по-прежнему подчеркивают необходимость иммунизации указанными вакцинами не менее чем за 4 недели до начала лечения ГИБП. В первую очередь это относится к РТМ, обладающему среди всех ГИБП наибольшим ингибирующим эффектом на поствакцинальный ответ [101–103].

Таким образом, проблема инфекций в рамках биологической терапии РА (равно и других РЗ) по-прежнему существует, она реальна и заслуживает самого серьезного внимания. Изучение влияния новых методов лечения РЗ на распространенность КИ с оценкой клинического течения и исходов последних, по мнению экспертов EULAR, рассматривается как одно из важных направлений будущих исследований в ревматологии.



ЛИТЕРАТУРА

- Wolfe F., Mitchell DM., Sibley JT. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(4): 481-494.
- Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, Dougados M. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology.* 2007; 46(2):327-334.
- Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology.* 2003; 42(5): 617-621.
- Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1125-1133.
- Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(9):2896-2904.
- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology.* 2011;50(1):124-131.
- Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3403-3412.
- Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology.* 2013; 52(1): 53-61.
- Richter A, Listing J, Schneider M, Klopsch T, Kapelle A, Kaufmann J, et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1667-73.
- Asklung J, Forde CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(10):1339-1344
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):225-9.
- van Darter SA, Fransen J, Kievit W, Dutmer EA, Brus HL, Houtman NM, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology.* 2013;52(6):1052-1057.
- Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Mack M, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):538-46.
- Keystone E, Genovese MC, Hall S, Miranda PC, Bae SC, Han C, Gathany T, Zhou Y, Xu S, Hsia EC. Five-year safety and efficacy of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with methotrexate: final study results of the phase 3, randomized placebo-controlled go-forward trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 (Suppl 3):867-868.
- Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, Calabrese L, Lortholary O, de Longueville M, et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(1): 96-103.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2793-2806.
- Saag KG, Winthrop KL, Alexander K, Francom S, Furst DE. Long-term safety event rates in RA patients following initiation of rituximab: interim analysis from SUNSTONE registry. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (10 Suppl) 1002.
- Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology.* 2011;50(1):222-229.
- Gottenberg JE, Ravaud P, Cacoub P, Bardin T, Cantagrel AG, Combe B, et al. The rate of serious infections remains stable in patients with multiple retreatments in real life: data from the "Autoimmunity and rituximab: (AIR) registry. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (10 Suppl): 606-607.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(12):865-876.
- Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2807-2816.
- Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(2):228-234.
- Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol.* 2013;40(6):787-797.
- Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, et al. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Orenia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6): 1108-13.

25. Baker N, Boers M, Hochberg M, Kawabata H, Ray N, Simon T. Risk of hospitalized infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept and other biologics: analysis of a United States claims database. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(Suppl2): 516.
26. Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; (5 Suppl 46):46-56.
27. Smitten A, Simon T, Qi K, Franklin J, Askling J, Lacaillle D, Suissa S, Hochberg MC. Hospitalized infections in the abatacept RA clinical development program: an updated epidemiological assessment with >10,000 person-years of exposure. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (Suppl 9): 786-787.
28. Schiff MN Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52(6):986-997.
29. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5): R141
30. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):198-205.
31. Morel J, Duzanski MO, Bardin T, Cantagrel AG, Combe B, Dougados M, et al. Prospective follow-up of tocilizumab treatment in 764 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance and efficacy data from the French registry Regate (REGistry-RoActEmra). *Arthritis Rheum* 2012; 64(10 Suppl): 152.
32. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, Kremer J, Khraishi M, Gómez-Reino J, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol*. 2013;40(6):768-780.
33. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014 ;41(1):15-23.
34. Morel J, Constantin A, Dernis E, Rist S, Flipo RM, Schaefferbeke T et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the french registry regate (registry –RoActemra). *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl2): 511.
35. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. *Mod Rheumatol*. 2016; 14:1-10.
36. Iking-Konert C, von Hinüber U, Richter C et al. ROUTINE-a prospective, multicentre, non-interventional, observational study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous tocilizumab for the treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):624-35
37. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*. 2011;50(3):552-562.
38. Koike R, Harigai M, Atsumi T, Amano K, Kawai S, Saito K, et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2009; 19(4):351-357.
39. Fujiwara H, Nishimoto N, Hamano Y, Asanuma N, Miki S, Kasayama S, Suemura M. Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):64-68.
40. Burmester GR, Charles-Schloeman C, Isaacs JD, Hendrikx T, Kwok K, Zwillich SH, Riese R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: safety comparison in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to nonbiologic or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10 Suppl): 192.
41. Gomez-Reino J, Hazra A, Fossier C, Menon S, Zwillich SH, Riese R, Krishnaswami S. Post-hoc analysis of serious infection events and selected clinical factors in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10 Suppl): 194
42. Fleischmann R, Kremer J, Tanaka Y, Gruben D, Kanik K, Koncz T, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: review of key Phase 2 studies. *Int J Rheum Dis*. 2016. Published online Jul 25.
43. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol*. 2014 May;41(5):837-52.
44. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Terry KK, Kwok K, Lazariciu I, et al. Tofacitinib, an oral jak inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and clinical and radiographic efficacy in open-label, long-term extension studies over 7 years. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(Suppl2): 252.
45. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794.
46. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013; 381(9877): 1541-1550.
47. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):86-94.
48. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016; 388(10041): 239-47.
49. Michaud TL, Rho YH, Shamlan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med*. 2014 Dec;127(12):1208-32.
50. Bortoluzzi A, Sakellariou G, Carrara G, Govoni M, Scirè CA et al. Risk of hospitalization for serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Analysis from the record study of the Italian society for rheumatology *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl2): 700.
51. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990): 258-65
52. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345(15): 1098-1104.
53. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(8): 2122-2127.
54. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(7):1884-1894.
55. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(3): 522-528.
56. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology*. 2014;53(10):1872-85.
57. Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями: Пособие для врачей. Ред. М.И. Перельман, Е.Л. Насонов. М., 2008. 40 с./ Diagnostics of tuberculosis infection at planning and performance of therapy by TNF-alpha blockers in rheumatic diseases patients: Guide for doctors. Ed. by M.I. Perelman, E.L. Nasonov. M., 2008. 40 p.
58. Борисов С.Е., Лукина Г.В. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Данные на сайте: www.rheumatolog.ru/files/natrec21.pdf/ Borisov S.E., Lukina G.V. Recommendations on screening and monitoring of tuberculosis infection in patients administering gene engineering biological drugs. Data on the web-site
59. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66 (12): 1177-1181.
60. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Curtis JR, Ranganathan P, Eisen SA. TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2011; 90(2): 139-145.

61. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab: pooled analysis of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 10 years. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10 Suppl): 1000.
62. Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, Shidara K, Sato E, Kitahama M, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012; 22(1):122-127.
63. Yun H, Xie F, Delzell E, Levitan EB, Chen L, Lewis JD, et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(1): 56-66.
64. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(12):2120-2130.
65. Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, et al. Clinical characteristics and risk factors for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients. *Mod Rheumatol*. 2013; 23(6): 1085-1093.
66. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol*. 2010;37(4):686-688.
67. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, Sakellariou G, Caprioli M, Montecucco C, Sarzi-Puttini P. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):749-754.
68. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol*. 2011; 21(6):621-627.
69. Urata Y., Uesato R., Tanaka D., Kowatari K., Nitobe T., Nakamura Y., Motomura S. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2011;21(1):16-23.
70. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2012;31(8):1169-1175.
71. Vukatana G, Gamal N, Trevisani M, Cursaro C, Malavolta N, Andreone P. Serological prevalence of hepatitis b virus infection among patients with different rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):310.
72. Lan JL¹, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH, Hsieh CW, Chen DY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1719-25.
73. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol*. 2003; 30(7):1624-1625.
74. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(7):686-687.
75. Pyrasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, Chatzimichailidou S, Triantafyllou A, Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011; 31(3): 403-404.
76. Ghrénassia E, Mékinian A, Rouaghe S, Ganne N, Fain O. Reactivation of resolved hepatitis B during rituximab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012; 79(1):100-101.
77. Gigi E, Georgiou T, Mougios D, Boura P, Raptopoulou-Gigi M. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. *Hippokratia*. 2013;17(1):91-93.
78. Salman-Monte TC, Lisbona MP, García-Retortillo M, Maymó J. Reactivation of hepatitis virus B infection in a patient with rheumatoid arthritis after treatment with rituximab. *Rheumatol Clin*. 2014;10(3):196-7.
79. Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, Andrianakos A, Aslanidis S, Boura P, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Published online Jul 5.
80. Oshima Y, Tsukamoto H, Tojo A. Association of hepatitis B with antirheumatic drugs: a case-control study. *Mod Rheumatol* 2013;23(4):694-704.
81. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 2:2-34.
82. Kato M, Atsumi T. Reactivation of occult hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases: pathogenesis, risk assessment and prevention. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):635-41.
83. Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation. *Joint Bone Spine*. 2014;81(6):478-84.
84. Nard FD, Todoerti M, Grosso V, Monti S, Breda S, Rossi S et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to newer drugs. *World J Hepatol*. 2015;7(3):344-61.
85. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1078-1082.
86. Zein NN and Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005; 42: 315-322.
87. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
88. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006; 27(1):67-71.
89. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Ranganathan P, Xian H, Burroughs TE, Fraser VJ, Cunningham F, Eisen SA. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(10):1364-1371.
90. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301(7):737-44.
91. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(3):215-21.
92. Yun H., Xie F., Delzell E.S., Chen L., Levitan E., Lewis J, et al. Comparative risk of Herpes zoster among RA patients switching biologics in the U.S. care medical program. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10 Suppl): 1179.
93. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):2924-37.
94. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Published online Apr 25.
95. Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, Gabriel SE, Green AB, Crowson CS. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(6): 854-61.
96. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3043-3051.
97. Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, Sukawa Y, Saito M, Suzuki C, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(1):72-4.
98. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, Usui T, Ihara M, Kawamata J, et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2009; 48(15):1307-1309.
99. Ray M, Curtis JR, Baddley JW. A case report of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1429-30.
100. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab the University of North Carolina at Chapel Hill. *Arthritis Rheum* 2010;62(11):3191-3195.
101. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-TNF α and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1016-26.
102. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, Aktas T, Mörner A, Geborek P. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1): R2.
103. Westra J, van Assen S, Wilting KR, Land J, Horst G, de Haan A, et al. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):40-7.



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

1 ноября 2016 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»

Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»

на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко


НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»



В ПРОГРАММЕ:

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

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ, БУДЕТ ВЫДАНО
СВИДЕТЕЛЬСТВО С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ КОДОМ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ!**

Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2016

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

 doc@mrt24.ru
 www.neurology-msk.ru

МЕДЛЕННОДЕЙСТВУЮЩИЕ АНТИАРТРОЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА

В статье рассматриваются эпидемиологические и патогенетические аспекты остеоартрита, а также современные подходы к лечению заболевания, и прежде всего применение медленнодействующих антиартрозных препаратов, хондроитина сульфата, глюкозамина и их комбинации. Представлены результаты исследований последних лет, в которых изучалось влияние вышеназванных препаратов на симптомы, прогрессирование остеоартрита, а также некоторые плеiotропные эффекты комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина.

Ключевые слова: остеоартрит, хондроитин сульфат, глюкозамин, Терафлекс.

M.S. SVETLOVA, MD, Prof., Petrozavodsk State University (PetrGU), Petrozavodsk
SLOW-ACTING ANTI-ARTHRITIS MEDICATIONS FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

The article tells about the epidemiological and pathogenetic aspects of osteoarthritis, current treatment approaches, primarily highlighting the slow-acting anti-arthritis medications, chondroitin sulphate, glucosamine and their combinations. There are results of recent trials which studied the effect of the above mentioned medications on the symptoms and progression of osteoarthritis, as well as several pleiotropic effects of the combination of chondroitin sulfate and glucosamine.

Keywords: osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine, Theraflex.

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний суставов. Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, число больных ОА в России с 2000 по 2010 г. возросло с 1 587 400 до 3 700 000 человек [1]. По данным анкетирования 1 912 специалистов (терапевты, ревматологи, неврологи и хирурги) районных поликлиник 25 городов РФ, в среднем они консультируют от 2 до 5 пациентов с ОА в день. 73% врачей указали, что самой частой локализацией ОА являются коленные суставы (КС). Поражение КС вызывает боль, ограничение подвижности в пораженных суставах, снижая качество жизни больного, что, в свою очередь, ведет к повышению социальной и экономической нагрузки. Полагают, что в связи с увеличением средней продолжительности жизни к 2020 г. ОА станет четвертой по частоте причиной инвалидности [2].

Патогенетически при ОА отмечается уменьшение размера молекул протеогликанов (ПГ), что позволяет им свободно выходить из матрикса хряща. Измененные ПГ способны абсорбировать воду, но не удерживать. Избыточная вода абсорбируется коллагеном [3, 4]. Это приводит к разволокнению и расщеплению матрикса, изменению в нем процессов диффузии метаболитов, дегидратации, дезорганизации и разрыву коллагеновых волокон. При повреждении хондроцитов вырабатывается несвойственный нормальной хрящевой ткани короткий коллаген, не образующий фибрилл и низкомолекулярные мелкие ПГ, неспособные формировать агрегаты с гиалуроновой кислотой. Эти механизмы снижают амортизационные свойства хряща [3].

Синовит при ОА (имеет место на всех, даже самых ранних стадиях ОА) усиливает процесс деструкции хряща

за счет активации медиаторов воспаления: ИЛ-1, фактора некроза опухоли, колониестимулирующих факторов, субстанции Р, простагландинов, активаторов плазминогена и плазмина, металлопротеиназ, супероксидных радикалов и др. Однако главная роль отводится активации литических ферментов, которые усиливают катаболические процессы в суставе [5].

В связи с вышеизложенным задачи лечения ОА сводятся к уменьшению выраженности болевого синдрома, улучшению функциональной способности пораженных суставов, замедлению структурных изменений в хряще и субхондральной кости, улучшению качества жизни больного [6].

Задачи лечения ОА сводятся к уменьшению выраженности болевого синдрома, улучшению функциональной способности пораженных суставов, замедлению структурных изменений в хряще и субхондральной кости, улучшению качества жизни больного

В настоящее время препараты для лечения ОА можно разделить на две группы:

- 1) симптом-модифицирующие (действуют быстро, уменьшают боль, воспаление), к ним принято относить нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетомол, опиоидные анальгетики, глюкокортикоиды для внутрисуставного введения;
- 2) структурно-модифицирующие (действуют медленно, эффект сохраняется длительное время), прежде всего это хондроитин сульфат (ХС), глюкозамин (ГА), неомыляемые соединения авокадо и сои и диацереин.

В проведенных исследованиях последних лет было показано, что препараты данной группы не только уменьшают выраженность симптомов ОА, но и сдерживают его прогрессирование. Препараты второй группы более безопасны в плане развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, особенно это важно для больных, страдающих ОА и имеющих коморбидный фон, а таких большинство среди пациентов с данной патологией.

В проведенных исследованиях последних лет было показано, что структурно-модифицирующие препараты не только уменьшают выраженность симптомов остеоартроза, но и сдерживают его прогрессирование

Наиболее изучены при ОА эффекты ХС, ГА и их комбинации. В последние годы были проведены исследования, посвященные изучению влияния вышеперечисленных препаратов как на симптомы ОА, так и на патогенетические механизмы развития заболевания.

Так, В. Zegels и соавт. оценили эффективность ХС в лечении ОА коленных суставов, а также сравнили влияние на выраженность боли в суставах различных режимов назначения ХС (результаты представлены в 2012 г.). В исследование вошли 353 пациента с гонартрозом. Все больные были разделены на 3 группы: пациенты 1-й группы принимали ХС в течение 6 мес. по 1 200 мг/сут однократно, 2-й – по 400 мг ХС 3 р/сут, контрольная группа получала плацебо. В динамике оценивали выраженность симптомов ОА по альго-функциональному индексу Лекена. Через 6 мес. наблюдения авторы сделали вывод о более высокой эффективности ХС по сравнению с плацебо (индекс Лекена снизился в 1-й и 2-й группах с 11,9 и 11,2 до 7,8 и 7,5 балла соответственно, а в контрольной группе – с 11,2 до 9,7 балла, $p = 0,0001$). Оба режима назначения ХС были одинаково эффективны [7].

Интересные данные были представлены в 2013 г. J. Martel-Pelletier и соавт. В проведенное ими исследование вошли 600 больных ОА коленных суставов. Пациенты были разделены на две группы. 300 больных 1-й группы получали либо только НПВП, либо НПВП в сочетании с ГА/ХС или комбинацией ХС и ГА. 2-я группа лечилась ХС/ГА или комбинацией ХС и ГА, часть больных 2-й группы не получала никакого лечения по поводу ОА. Исследователи оценили динамику симптомов ОА на протяжении двух лет наблюдения, а также рентгенологическое прогрессирование заболевания и объем суставного хряща с помощью МРТ. В данном исследовании ХС, ГА, их комбинация не только не уступали НПВП по влиянию на боль, скованность, нарушение функции в суставах, но и продемонстрировали структурно-модифицирующий эффект. Как через год, так и через два года наблюдения авторы констатировали более медленные темпы снижения рентген-суставной щели ($p = 0,02$ и $p = 0,06$ через год и два года соответственно) в группах, принимавших ХС или ГА либо комбинацию ХС и ГА по

сравнению с группой НПВП и группой без лечения. Через два года наблюдения объем суставного хряща по данным МРТ был достоверно больше в группах ХС, ГА и комбинации ХС и ГА ($p = 0,06$) [8].

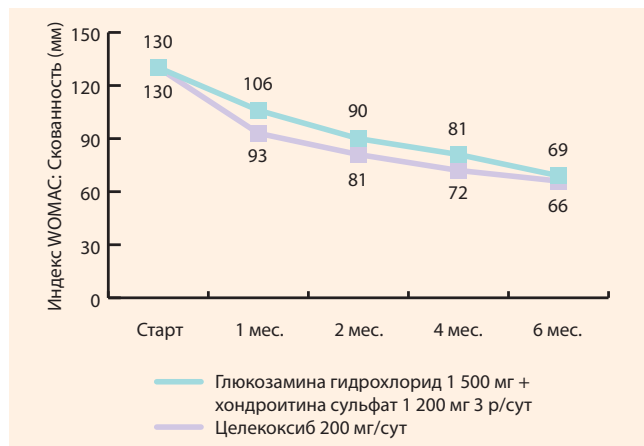
Исследования последних лет продемонстрировали сопоставимую с НПВП и даже более выраженную противовоспалительную активность ГА и ХС. Изучены многочисленные патогенетические эффекты этих веществ при ОА. Показано, что ХС, а также комбинация ХС и ГА более активно снижают уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, продукцию синовиоцитами тромбоспондина-1, секрецию фосфолипазы-2, повышают продукцию гиалуроновой кислоты, ингибируют синтез синовиоцитами, клетками субхондральной кости провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании ОА [9, 10].

Эффективность комбинации ХС и ГА в сравнении с НПВП оценили М. Hochberg и соавт. Данные многоцентрового рандомизированного исследования были представлены на конгрессе Международного Общества по Изучению Остеоартроза (OARSI) в апреле 2014 г. в Париже. В исследовании приняли участие 42 европейских центра в Испании, Франции, Польше, Германии, рандомизированы 606 пациентов с симптомным ОА, с сильной болью в коленных суставах. 1-я группа больных получала комбинацию ХС и ГА гидрохлорида (ГАГ) (1 200 мг ХС и 1 500 мг ГАГ три раза в сутки), 2-я – 200 мг целекоксиба в сутки. За пациентами обеих групп наблюдали на протяжении 6 месяцев, оценивали выраженность боли в коленных суставах с помощью индекса WOMAC. Через 4 мес. был несколько более эффективным целекоксиб, однако через 6 мес. лечения различия в значениях индекса WOMAC отсутствовали в группах больных, получавших комбинацию ГАГ/ХС или целекоксиб (рис. 1, 2). Авторы сделали вывод о равноценной эффективности при ОА коленных суставов вышеперечисленных лекарственных препаратов [11].

Показано, что хондроитина сульфат, а также комбинация ХС и глюкозамина, более активно снижают уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, продукцию синовиоцитами тромбоспондина-1, секрецию фосфолипазы-2, повышают продукцию гиалуроновой кислоты, ингибируют синтез синовиоцитами клетками субхондральной кости провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании ОА

М. Fransen и соавт. в 2014 г. представили данные двухлетнего двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором больные ОА коленного сустава были разделены на четыре группы, получавшие соответственно либо только ХС, либо только ГА, либо комбинацию ХС и ГА. Группа сравнения получала

Рисунок 1. Уменьшение скованности на фоне терапии в группе больных, получавших комбинацию ХС и ГА, и в контрольной группе



плацебо. Авторы оценили не только влияние лечения на симптомы ОА, но и болезнь-модифицирующий эффект различных видов терапии (оценивали темпы сужения рентгенсуставной щели). В результате было показано, что комбинация ХС и ГА обладала наиболее выраженными обезболивающими свойствами, и только она достоверно замедлила темпы сужения рентген-суставной щели через 2 года наблюдения [12].

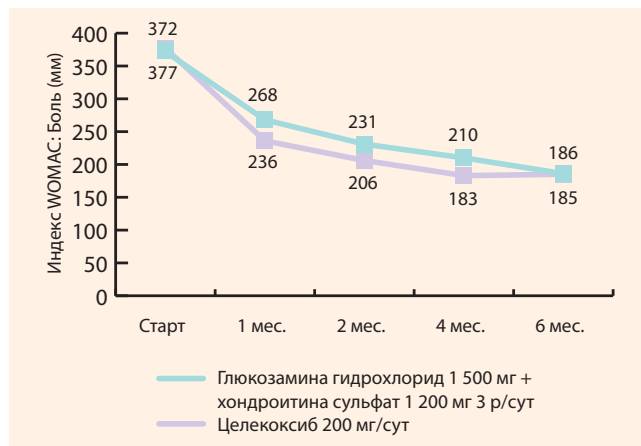
Интересные данные в последние годы были получены не только о влиянии комбинации ХС и ГА на симптомы и течение ОА при отсутствии с их стороны неблагоприятного влияния на органы, в связи с чем эти препараты в настоящее время рекомендуются в качестве стартовой терапии ОА у больных с коморбидностью [13], но и о их дополнительных благоприятных воздействиях на патологические процессы в суставе при ОА и в организме человека в целом.

При длительном применении ХС и ГА достоверно снижается смертность от колоректального рака, рака легких, отмечается снижение смертности в целом

При ОА провоспалительные цитокины способствуют образованию новых капилляров – ангиогенезу. При ангиогенезе в очагах хронического воспаления эндотелиоциты активно делятся. Пролиферирующий эндотелий намного более проницаем для плазмы, чем зрелый. Это может вызвать более активный выход плазмы в ткани в условиях воспаления. Исследования последних лет показали, что ХС препятствует ангиогенезу – важнейшему фактору развития ОА. ХС предотвращает регулирующую ИЛ-1, отрицательную регуляцию ингибитора развития сосудов и тромбоспондина-1, белка, ингибирующего ангиогенез [14].

Не так давно появились данные о влиянии комбинации ГА и ХС на процессы воспаления и оксидативный

Рисунок 2. Динамика выраженности боли на фоне терапии в группе больных, получавших комбинацию ХС и ГА, и в контрольной группе



стресс в организме человека в целом. Авторами исследований было показано, что при длительном применении ХС и ГА достоверно снижается смертность от колоректального рака [15], рака легких [15], отмечается снижение смертности в целом [16]. ХС в комбинации с ГА за счет подавления активности провоспалительных цитокинов, простагландина Е2 и циклооксигеназы-2 снижают активность системного воспаления, оксидативного стресса (блокада мутаций на генном уровне, выработки С-реактивного протеина, интерлейкина-6, простагландина Е-М и других маркеров оксидативного стресса), уменьшают риск развития неопроцессов в организме человека [17].

Итак, ХС, ГА и их комбинация:

- снижают синтез в тканях сустава провоспалительных медиаторов,
- снижают концентрацию в тканях сустава ИЛ-1 β ,
- снижают концентрацию в тканях сустава ИЛ-6,
- снижают экспрессию гена и синтез в тканях сустава синтетазы нитрита азота,
- подавляют синтез простагландина Е2,
- подавляют экспрессию металлопротеаз (МПП 3),
- снижают активизацию фактора Nkr β ,
- оказывают антиоксидантный эффект.

Среди препаратов, представляющих собой комбинацию ХС и ГА, а именно комбинация, как доказано, является более активной при ОА, наиболее изучен препарат Терафлекс (Т). Препарат имеет достаточную доказательную базу эффективности при ОА. Нами накоплен большой опыт применения Т в лечении ОА различных локализаций. В проведенном нами исследовании по изучению применения Т при ОА коленных суставов 104 пациента принимали Т на протяжении 3 лет (наиболее длительное наблюдение), больные контрольной группы лечились только НПВП при обострениях заболевания.

Были сделаны выводы, что назначенная на ранних стадиях ОА коленных суставов терапия Т (повторные курсы на протяжении 3 лет) оказывает положительное

ТЕРАФЛЕКС®



Терафлекс Адванс – уверенный старт курсового лечения остеоартроза¹.
Терафлекс в 2 раза уменьшает потребность в НПВС, сохраняя структуру хряща².

ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС:

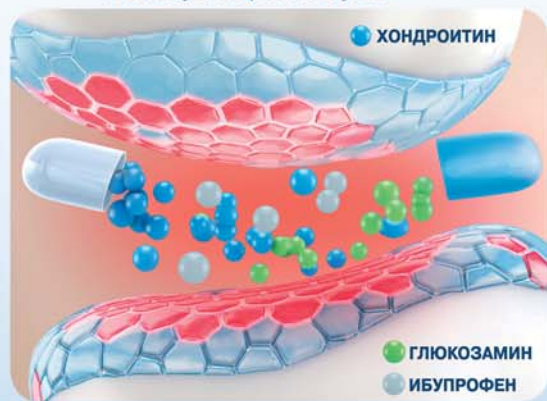
- Хондропротективное действие и уменьшение боли с первых дней терапии^{3,4}
- Увеличение приверженности пациентов терапии³



Терафлекс® Адванс 2 капсулы содержат:

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

20 дней
2 капсулы 3 раза в сутки*



ТЕРАФЛЕКС®:

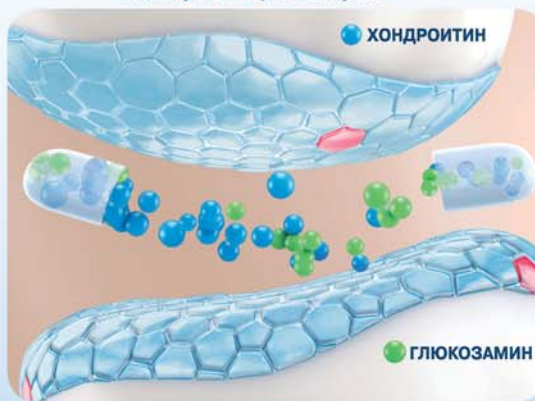
- Комбинация доказано эффективных суточных доз глюкозамина и хондроитина⁵
- Замедление прогрессирования остеоартроза⁵
- Сокращение приема НПВС⁶



Терафлекс® 1 капсула содержит:

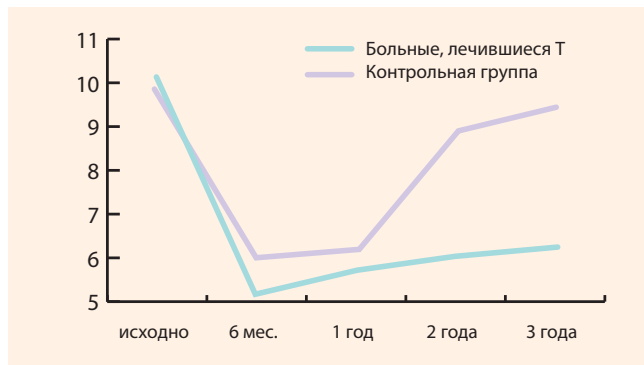
- глюкозамина гидрохлорид – 500 мг
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг

90 дней
1 капсула 2-3 раза в сутки**



* Согласно действующей ИМП препарата Терафлекс Адванс по состоянию на август 2016 года. ** Согласно действующей ИМП препарата Терафлекс по состоянию на август 2016 года. Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс® Адванс. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: глюкозамина сульфат натрия 250 мг, хондроитина сульфат натрия 200 мг, ибупрофен 100 мг. Показания к применению: остеоартроз крупных суставов, остеоартроз позвоночника, сопровождающийся умеренным болевым синдромом. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата, к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе. Эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ (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 гиперкальциемия. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы. Желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Тяжелая почечная недостаточность, прогрессирующее заболевание почек. Тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени. Тяжелая сердечная недостаточность, период после проведения арторокоронарного шунтирования. Беременность, период лактации. Детский возраст до 18 лет. Побочное действие: При применении препарата Терафлекс® Адванс возможны: 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. Способ применения и дозы: Взрослым применять по 2 капсулы 3 раза в сутки после еды. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 недели. Дальнейшее применение препарата следует согласовывать с врачом. Подробная информация в полной инструкции по применению. Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс®. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: глюкозамина гидрохлорид 500 мг, хондроитина сульфат натрия 400 мг. Показания к применению: дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I-III стадии, остеохондроз. Противопоказания: гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. Способ применения и дозы: Взрослым и детям старше 15 лет 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. Побочное действие: Терафлекс® хорошо переносится. Возможны нарушения функции со стороны ЖКТ (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. Терафлекс Адванс способствует выраженному снижению болевого синдрома у больных, страдающих остеоартрозом коленных суставов. Эффективность препарата Терафлекс адванс: результаты нового мультицентрового исследования. - Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., Гриценко Г.Н., Орлик Т.В., Дзерович Н.И. и др., Газета «Новости медицины и фармации» 20 (346) 2010. * Адаптировано из Консенсуса экспертов Российской Федерации «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике, М., 2015-31с. * Зюнова Е.В., Глюкозамин и хондроитин сульфат в терапии остеоартроза, Эффективная фармакотерапия, Ревматология, травматология и ортопедия № 2 (52) | 2013. * Инструкция по применению препарата Терафлекс. * Ягушина Е.В., Мирошкин С.В., Якушин С.С., Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника, РМЖ, Неврология и психиатрия, №10, 2014. * Инструкция по применению препарата Терафлекс. 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02.

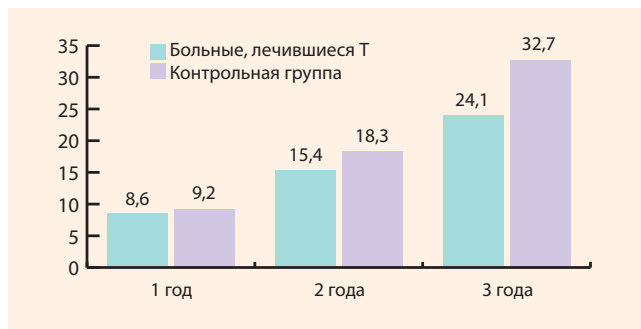
Рисунок 3. Динамика Функционального Индекса Лекена в группе больных, лечившихся Т, и в контроле, $p < 0,05$ (через 2 и 3 года наблюдения)



влияние на выраженность симптомов заболевания, что позволяет пациентам восстановить привычную подвижность суставов, вернуться к обычному образу жизни (рис. 3). Эффект терапии сохраняется во все сроки наблюдения за больными (процент положительных результатов – 96,8; 95,7; 93,5; 89,7% – через 6 мес., 1, 2 и 3 года лечения соответственно). Повторные курсы Т оказывают сдерживающее влияние на процессы дегенерации суставного хряща, сужение суставной щели, прогрессирование остеофитоза; снижается частота выявления синовита

($p < 0,05$) (по данным артросонографии). Терапия Т сдерживает темпы рентгенологического прогрессирования ОА коленных суставов (через 3 года лечения прогрессирование на ≥ 1 стадию констатировано у 24,1% пациентов, лечившихся Т, и у 32,7% пациентов контрольной группы ($p < 0,05$) (рис. 4). Длительная терапия Т улучшает качество жизни больных ОА [18].

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



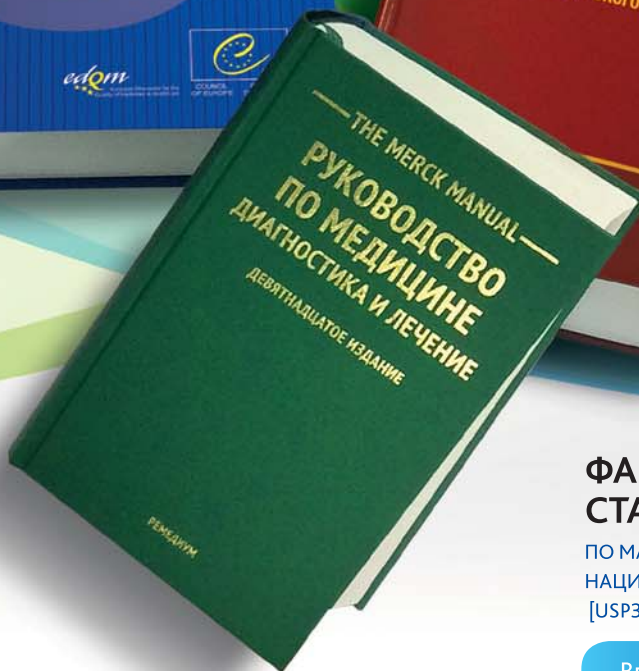
Таким образом, медленнодействующие антиартрозные препараты (Терафлекс) целесообразно использовать в комплексной терапии больного ОА. Они эффективны, безопасны, что немаловажно в лечении хронического заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. Научно-практическая ревматология, 2012 3: 10-12.
2. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Алексеева Л.И. Остеоартроз в амбулаторной практике. Современная ревматология, 2012, 4: 66-70.
3. Цурко В.В., Хитров Н.А. Остеоартроз: патогенез, клиника, лечение. Лечащий врач, 2000, 9: 23-28.
4. Насонов Е.Л. Современные направления терапии остеоартроза. Consilium Medicum, 2001, 9: 408-415.
5. Митрофанов В.А., Жаденов И.И., Пучиньян Д.М. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия. Саратовский научно-медицинский журнал, 2008, 2: 23-31.
6. Чичасова Н.В. Лечение боли у больных остеоартрозом различной локализации. Лечащий врач, 2014, 7: 44-50.
7. Zegels B., Crozes P., Reginster J.Y. Equivalence of single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double-blind placebo controlled study. *Osteoarthritis and cartilage*, 2012, 21: 22-27.
8. Martel-Pelletier J, Roubille C, Raynaud J-P. The long-term effects of SYSADOA treatment on knee osteoarthritis symptoms and progression of structural changes: participants from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Osteoarthritis and cartilage*, 2013, 21: 63-312.
9. Martel-Pelletier J, Mineau F, Montell E et al. Effect of chondroitin sulfate on the factors involved in synovial inflammation. *Osteoarthritis and cartilage*, 2012, 54-296.
10. Wu W, Pasierb M. Physiological concentrations of glucosamine sulfate and glucosamine HCL can downregulate IL-1, kinins and MMPs in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis and cartilage*, 2012, 54-296.
11. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J et al. Randomized, double-blind, multicenter, non inferiority clinical trial with combined glucosamine and chondroitin sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 2014, 20: 7-56.
12. Fransen M. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*, 2013, 20: 3954. Published Online First 6 January 2014.
13. Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. Москва, 2015.
14. Lambert C. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Research & Therapy*, 2012, 14: R58.
15. Salta JA. Cancer Epidemiol. *Biomarkers Prev*, 2009, 18: 1419-1428.
16. Bell GA. *Eur Epidemiol*, 2012, 27: 593-603.
17. Navarro SL. *PLoS One*, 2015, 26: 45-49.
18. Светлова М.С. Остеоартроз коленного сустава: диагностика и структурно-модифицирующая терапия Терафлексом. ПМЖ, 2011, 19(19): 1959-1964.

УНИКАЛЬНЫЕ ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ



Единственный
в России официальный
перевод Европейской
Фармакопеи

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

издание 8
в ЧЕТЫРЕХ ТОМАХ

Полный перевод на русский язык
Европейской Фармакопеи 8.0,
включая Приложения 8.1-8.3.

Перевод и издание
осуществлены ООО «ГРУППА
РЕМЕДИУМ» в соответствии
с двусторонним соглашением
с Европейским директором
по контролю лекарственных
средств и медицинской помощи
Совета Европы.

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

ДЕВЯТНАДЦАТОЕ 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

ПО МАТЕРИАЛАМ ФАРМАКОПЕИ США –
НАЦИОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА
[USP38-NF33]

Впервые!

В соответствии с Перечнем
жизненно необходимых
и важнейших лекарственных
препаратов для медицинского
применения, вступившим в силу
1 марта 2015 г.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

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

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ПРИМЕНЕНИЕ НИМЕСУЛИДА

Проанализирован исторический опыт лечения боли в медицине. Рассмотрены основные патогенетические механизмы формирования боли в хирургической и неврологической практике, применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Обобщены механизмы действия нимесулида, широкий спектр показаний, его эффективность и безопасность при различной продолжительности применения.

Ключевые слова: боль, хирургия, неврология, нимесулид.

I.B. KUTSEMELOV, PhD in medicine, V.F. KASATKIN, MD, S.A. ASEEV, G.G. SHEPETYUK
Hippocrates Medical Centre, City Emergency Care Hospital №2, Rostov-on-Don
SOME ASPECTS OF PAIN MANAGEMENT IN PRACTICAL NEUROLOGY AND SURGERY: NIMESULIDE

The history of clinical pain management was analyzed. The main pathogenetic mechanisms of pain in practical surgery and neurology and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs are considered. Nimesulide's mechanisms of action, the variety of indications, efficacy and safety are summarized with regard to different treatment duration.

Keywords: pain, surgery, neurology, nimesulide.

Боль является сложным эволюционным механизмом приспособления организма к постоянно меняющимся условиям внешней среды. Значимость болевой системы подтверждается тем фактом, что чувствительные ноцицептивные системы, расположенные в проекции задних и боковых столбах спинного мозга человека, по совокупности в 1,75 раза превосходят нисходящие двигательные пути [1]. Периферические механизмы боли реализуются через афферентные системы, которые представлены болевыми рецепторами, расположенными практически во всех тканях и органах человека, за исключением ЦНС. Вероятно, такая представленность чувствительных компонентов обуславливает быструю рефлекторную реакцию на боль, реализующуюся на уровне спинного мозга. В ответ на болевое раздражение в организме запускается сложная мульти-модальная нейрофизиологическая и нейрохимическая реакция. Однако синтез, анализ и психоэмоциональная реакция на боль связаны с вышележащими церебральными структурами лимбико-ретикулярного комплекса, таламуса и коры больших полушарий [2]. Современные научные знания позволяют только выделить «верхушку айсберга» в понимании боли и определить мультидисциплинарный подход к ее изучению.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

Исторически альгология начала развиваться как наука, обеспечивающая адекватное хирургическое

обезболивание. На протяжении тысячелетий человечество использовало физические (холод, наложение жгута, рауш-наркоз), химические (алкоголь, корень мандрагоры, дурман, конопля, мак), психологические (шаманство, «гипнотизм») методы обезболивания. Однако научный подход к обезболиванию сформировался лишь с конца XVIII в. после открытия и использования при операциях закиси азота. Затем в XIX в. в Германии был выделен химическим путем морфин, для анестезиологического пособия нашли широкое применение эфир, хлороформ. В 1898 г. впервые в США был использован кокаин для спинномозговой анестезии. Таким образом, постоянно совершенствовались методы общей и локальной анестезии. Одновременно появились данные о побочных действиях анестезирующих веществ в виде привыкания к опиатам, гепатотоксичности хлороформа, гастроэнтерологических осложнениях аспирина. В середине XX в. была создана наркозная маска, осуществлена эндотрахеальная общая анестезия и искусственная вентиляция легких. Наряду с внедрением достижений научно-технического прогресса в медицинскую практику совершенствуются клинические подходы к ведению пациентов с болевыми синдромами различной этиологии. Современный врач должен уметь определять основные типы боли (нейропатическая, ноцицептивная, психогенная), знать о принципах лечения острой и хронической боли. Таким образом, альгология является связующим звеном между всеми основными медицинскими клиническими специальностями.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В ряду лекарств анальгетического плана, применяемых неврологами и оперирующими специалистами, лидирующее положение занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НВПП). В целом этот класс медикаментов отличается высокой эффективностью в терапии болевого синдрома, относительная безопасность применения и экономическая обоснованность. Современная патогенетическая классификация выделяет четыре основных класса НПВС, где разделение построено на степени ингибции активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов [3]:

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты).
2. Неселективные ингибиторы ЦОГ, большинство «стандартных» НПВС (диклофенак, кеторолак, напроксен).
3. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам).
4. Специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

В настоящее время считается, что противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие связано преимущественно с ингибцией ЦОГ-2. Большинство же побочных эффектов НПВС (поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек, изменение агрегации тромбоцитов) реализуется через подавление активности ЦОГ-1.

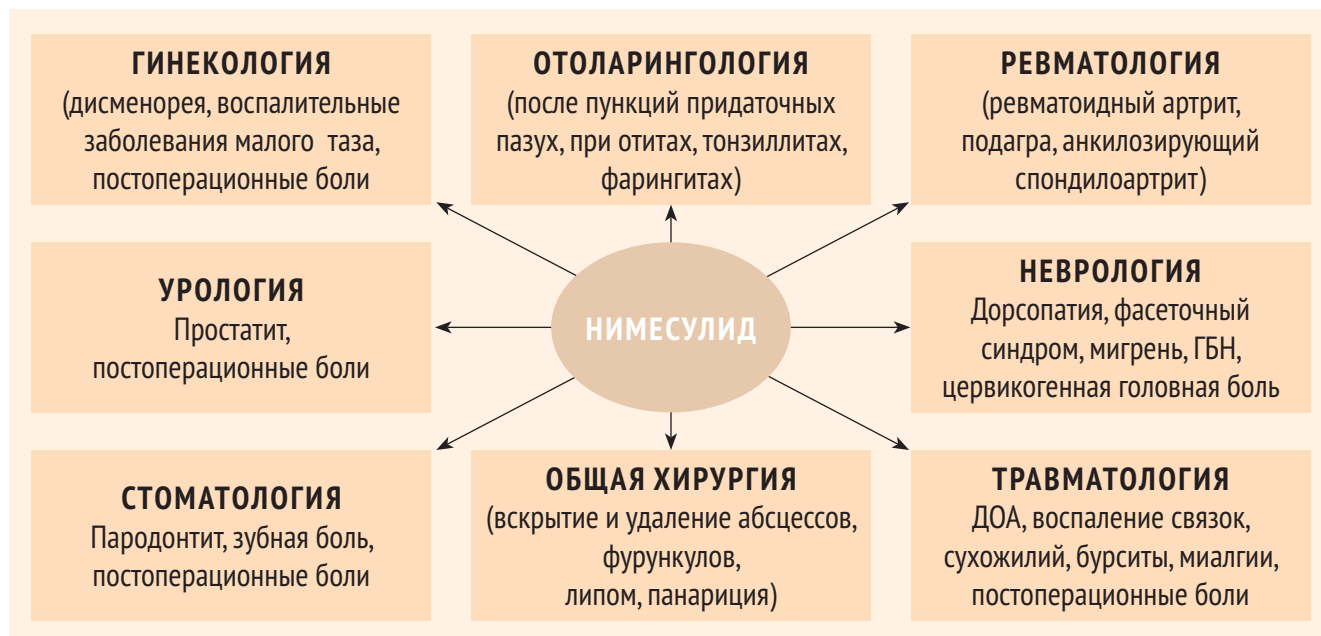
ПРИМЕНЕНИЕ НИМЕСУЛИДА

На протяжении более 30 лет (с 1985 г. в Европе, в РФ с 1997 г.) в клинической практике нимесулид широко

применяется как эффективное средство в лечении целого ряда заболеваний и состояний, сопровождающихся воспалением и болью [4]. Противовоспалительный и обезболивающий механизм действия препарата обусловлен обратимой блокадой простагландина E₂ в очаге воспаления и восходящих путях ноцицептивной системы. Кроме того, нимесулид участвует в целом ряде биохимических процессов в виде угнетения фосфодиэстеразы IV, активности тромбоцитов, нейтрофилов и снижения выработки гистамина, проявляет хондропротективное действие за счет подавления активности металлопротеаз, антиоксидантную активность в отношении различных свободных радикалов, оказывает влияние на цитокинины (в т. ч. фактор некроза опухоли-α) [5].

Многонаправленный механизм действия определяет широкое применение препарата в основных хирургических и терапевтических направлениях клинической медицины (рис. 1). В общехирургической практике нимесулид эффективно используется при лечении послеоперационной боли и воспаления в т. н. малой хирургии. В основе послеоперационного болевого синдрома лежит сама хирургическая травма. Травма, нанесенная во время любой операции, приводит к повреждению клеточной мембраны, что способствует синтезу простагландинов, возникновению асептического воспаления с последующим запуском болевого импульса. Простагландинам отводят одну из главных ролей в механизме боли. Во-первых, они сенсibiliзируют ноцицепторы к медиаторам боли, таким как гистамин, брадикинин и ряд других биологически активных веществ, и, таким образом, снижают порог болевой чувствительности. Во-вторых, простагландины повышают чувствительность болевых рецепторов к химическим и физическим стимулам. Таким образом, образуется замкнутый круг: с одной стороны, разрушение клеточной мембраны приводит к

Рисунок 1. Применение нимесулида в клинической практике



выработке простагландинов, а с другой – простагландины участвуют в разрушении клеточной мембраны. В общей хирургической практике концентрация простагландинов повышается при операционной травме, асептическом воспалении в послеоперационном периоде, при наличии новообразований, в гнойной хирургии – при септическом воспалении, которое имеет место почти у всех больных с гнойными процессами. Исходя из механизма боли, который имеет место при хирургической патологии, видно, что патогенетическим методом купирования болевого синдрома, прежде всего, является блокирование выработки простагландинов, а не блокировка ноцицепторов. В зоне операционного поля, благодаря механизмам трансдукции, высвобождается большое количество медиаторов воспаления и боли (брадикинин, ПГ-E2 и др.), которые воздействуют на болевые рецепторы, снижают порог их активации (сенситизации), и формируется болевой импульс. Вторичная же гипералгезия, развивающаяся в интактных околораневых тканях, является результатом центральной сенситизации нейронов задних рогов спинного мозга с активацией М-метил-О-аспартам-рецепторов (NMDA-рецепторов), возникновением феномена «взвинчивания» активности ноцицептивных нейронов и расширением рецепторных полей. То есть в настоящее время боль рассматривается как сложное взаимодействие между возбуждающими и тормозящими системами на различных уровнях центральной нервной системы [6, 7]. Понимание этих механизмов способствовало развитию мультимодального подхода, который повышает эффективность обезболивания, снижает частоту побочных эффектов и улучшает результаты хирургических операций. НПВП могут применяться для снижения потребности в опиоидах после крупных вмешательств или в качестве монотерапии для контроля над болью после небольших операций [8].

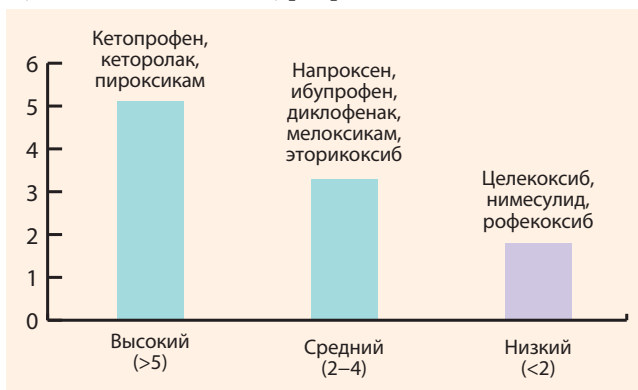
Важным преимуществом нимесулида как представителя преимущественно селективного ингибитора ЦОГ-2 является меньший риск кровотечений в послеоперационный период. В терапевтической дозе 200 мг/сут нимесулид не увеличивает время кровотечения и не оказывает клинически значимого влияния на коагуляцию [9, 10]. Большое практическое значение имеет скорость наступления обезболивающего эффекта при использовании нимесулида и меньшее по сравнению с традиционными НПВС развитие осложнений со стороны ЖКТ (рис. 2). Так, в сравнительном исследовании целекоксиба, рофекоксиба и нимесулида интенсивность боли у пациентов с остеоартрозом уменьшалась быстрее всего при использовании последнего препарата. При этом скорость развития анальгетического эффекта нимесулида была достоверно выше: через 15 минут после начала приема и до конца наблюдения [12]. Нимесулид показан для лечения боли средней степени выраженности, но в послеоперационном периоде при ортопедических, отоларингических вмешательствах, в проктологии его обезболивающий потенциал сопоставим с диклофенаком и напроксеном [13]. Нимесулид также показал свою эффективность при его включении в ступенчатую схему противоболевой и противовоспалительной терапии в послеоперационном периоде при пародонтите

средней и тяжелой степени, операциях на челюстных костях, на органах полости рта [14, 15]. В этих исследованиях в первые 1–2 сут. после хирургических вмешательств использовался парентерально и перорально кеторолак в средних терапевтических дозировках (10–30 мг/сут), а затем – успешно нимесулид 200 мг/сут в течение 5–7 дней. Такой же принцип лечения может эффективно применяться и в терапии острых неспецифических болей в спине: в зависимости от длительности болевого синдрома нимесулид использовался от 6 до 16 сут. после кратковременного применения кеторолака [16]. Терапевтические преимущества нимесулида подтверждены более чем в 200 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием более 90 тыс. пациентов с заболеваниями костно-суставной системы.

Показана эффективность нимесулида для купирования различных типов головных болей: головной боли напряжения, мигрени, цервикогенной головной боли. Комбинация нимесулида и триптанов позволяет лучше контролировать мигренозные приступы при хронической и рефрактерной мигрени. Также нимесулид доказал свою эффективность в профилактическом лечении истинной менструальной мигрени [17].

Проведенные метаанализы показали, что безопасность и переносимость нимесулида практически не отличается от плацебо-эффекта при эффективности, равной другим НПВС (диклофенак, мелоксикам, ибупрофен). Так, наиболее длительный прием НПВС наблюдается в ревматологической практике. Ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, кардиоваскулярной системы и печени у 322 пациентов с ревматическими заболеваниями, которые в течение года постоянно принимали нимесулид в дозе 200 мг/сут, не выявил серьезных осложнений со стороны ЖКТ – кровотечения или перфорации язвы [18]. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были обнаружены у 13,3% обследованных пациентов, что примерно на треть меньше, чем на фоне приема неселективных НПВС. Также в данном исследовании показан высокий уровень безопасности в отношении коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний. Существенное

Рисунок 2. Относительный риск развития серьезных ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВС (Италия, 2001–2008 гг.) [11]



повышение уровня трансаминаз возникло лишь у 2,2% пациентов, а клинически выраженная патология печени не была зафиксирована ни у одного пациента.

Клинические преимущества нимесулида в виде высокой эффективности и безопасности применения обусловили появление на российском рынке недорогих и качественных дженериков. С 2013 г. в России зарегистрирован аналог нимесулида – препарат Нимесан (компания «Шрея Лайф Саенсиз Pvt. Лтд», Индия). Биозэквивалентность была подтверждена в открытом рандомизированном двухстороннем перекрестном исследовании с оригинальным препаратом. Таблетки Нимесана имеют уникальную треугольную форму, риск, легко делится. C_{max} в плазме крови достигается через 1–2 ч, 98% дозы выводится с мочой в течение 24 ч. Доказанная эффективность и безопасность в сочетании с удобством формы и доступностью цены позволяют рекомендовать нимесулид (Нимесан) к широкому клиническому применению в РФ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Канер Р. Секреты лечения боли. Пер. с англ. М.: «Издательство БИННОМ», 2006. 400 с.
2. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. чл.-корр. РАМН А.М. Вейна. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 368 с.
3. Насонова В.А. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века. *PMЖ*, 2000, 8(17): 714-717.
4. Kress HG, Baltov A, Basiński A et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*, 2016 Jan, 32(1): 23-36.
5. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В. и др. Найз в лечении хронических заболеваний суставов. *PMЖ*, 2012, 23: 1177-1185.
6. Dickenson AH. Physiological basis of analgesic drug combination. *Dolor*, 2000.
7. Современные аспекты обезболивания в медицинской практике: Практическое руководство. Под ред. А.И. Трещинского, Л.В. Усенко, И.А. Зупанца. 2000.
8. Chen LC, Elliott RA, Ashcroft DM. Systematic review of the analgesic efficacy and tolerability of COX-2 inhibitors in postoperative pain control. *J Clin Pharm Ther*, 2004, 29: 215-229.
9. Jcnoure P, Gorsheysky O, Ryf C et al. Randomized, double-blind, multicenter study of nimesulide vs. diclofenac in adults with acute sport injuries. *J Clin Res*, 1998, 16: 343-356.
10. Huskisson EC, Macciocchi A, Rahlfs VW et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res*, 1999, 60: 253-265.
11. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-guardia N, Giangreco M et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other Chen LC. nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013 Apr, 22(4): 365-375. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.
12. Bianchi M, Brogginì M. *Pharmacol.*, 1998, 50: 1417-1423.
13. Биннинг А. Нимесулид в лечении послеоперационных болей: двойное слепое сравнительное исследование пациентов после артроскопических хирургических вмешательств на колене. *PMЖ*. 2011, 32: 2052-2057 / Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing Arthroscopic Knee Surgery. *Clin. J. Pain*. 2007. Vol. 23, № 7. P. 565–570 (пер. В.В. Иремашвили).
14. Атрушкевич В.Г., Пихлак У.А. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов Кеторол и Найз в пародонтологической практике. *Клиническая стоматология*, 2005, 1: 34-36.
15. Базилян Э.А., Игнатюк В.В. Оценка эффективности Кеторола и Найза в клинической практике хирургической стоматологии. *Стоматология*, 2005, 84(3): 49-50.
16. Алексеев В.В. Ступенчатая терапия НПВП острого болевого синдрома в пояснично-крестцовой области. *Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии*, 2010, 4: 22-28.
17. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.
18. Каратаев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *PMЖ*, 2009, 17(21): 1466-1472.

НИМЕСАН®
5 : 0
БОЛЬ

ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И БОЛИ

НИМЕСАН®
Нимесулид таблетки 100 мг №20
Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие
- Низкая степень ЖКТ-осложнений
- Оказывает хондропротективное действие
- Таблетка НИМЕСАНА® уникальной треугольной формы, имеет риск, легко делится
- Доступная цена

Доказанная биозэквивалентность оригинальному препарату*
Производство по GMP**

За дополнительной информацией обращаться «Шрея Лайф Саенсиз»: Тел./факс: +7 (495) 646-22-25

SHREYA®
LIFE SCIENCES
www.shreyalife.com

* Внутренние данные компании Шрея Лайф Саенсиз
** Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013

РЕКЛАМА

Подробную информацию смотрите в инструкции к медицинскому применению препарата.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения

УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА КАК РАЗНОВИДНОСТЬ СЕПТАЛЬНОГО ПАННИКУЛИТА В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:

ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности УЭ в зависимости от этиологического агента, а также определить факторы риска рецидивов заболевания. **Материалы и методы:** в исследование был включен 121 пациент с УЭ. В зависимости от причины возникновения все больные разделены на три группы: УЭ при сЛ (66 человек), УЭ у беременных (23 человека) и УЭ, ассоциированная с инфекцией (32 человека). В работе оценены особенности течения и исходов УЭ для каждой из групп. **Результаты:** клинико-лабораторная характеристика в целом была сопоставимой в группах с УЭ, ассоциированной с инфекцией и при беременности, и резко отличалась от таковых при сЛ. В последнем случае отмечалось значительное повышение показателей воспалительной активности. Характерным клиническим признаком УЭ, ассоциированной с инфекцией, являлся симптом «цветения синяка». Терапия была достаточно эффективной и хорошо переносимой. Рецидив в группах УЭ при беременности и сЛ наблюдали в ¼ случаев. В группе УЭ, ассоциированной с инфекцией, рецидив имел место в 40% случаев, вероятно, вследствие меньшего лечебного эффекта от противовирусных препаратов и большей склонности вирусной инфекции к хронизации.

Ключевые слова: узловатая эритема, исходы, факторы риска рецидивов, время регресса узлов.

N.M. SAVUSHKINA, O.N. EGOROVA, PhD in medicine, S.I. GLUKHOVA, PhD in medicine, B.S. BELOV, MD
E.V. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

ERYTHEMA NODOSUM AS A TYPE OF SEPTAL PANNICULITIS IN RHEUMATOLOGIC PRACTICE: EVALUATION OF THE COURSE AND OUTCOMES

Study objective: to study clinical and laboratory peculiarities of EN depending on the etiological agent as well as to determine disease recurrence risk factors. **Materials and methods:** the study included 121 patient with EN. Depending on the reason of origin all patients were divided into three groups: EN with sL (66 subjects), EN in pregnant women (23 subjects) and infection-associated EN (32 persons). The work evaluated peculiarities of the course and outcomes of EN for each of the groups. **Results:** Clinical and laboratory characteristics was on the whole comparable in groups with infection associated EN and EN in pregnancy, but was sharply different from those observed in sL. In the recent case a considerable increase of inflammatory activity values was noted as well. A characteristic clinical sign of infection-associated EN is a symptom of the “bruise blossoming”. The recurrence in groups of EN in pregnancy and in sL was observed in ¼ of cases. In the infection-associated EN group the recurrence took place in 40% of case, which was due to lower therapeutic effect from antivirals and greater disposition of the viral infection to chronicity.

Keywords: erythema nodosum; outcomes; recurrence risk factor; node regression time.

ВВЕДЕНИЕ

Панникулиты (Пн) представляют собой группу гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1]. Описанные впервые еще в начале XIX в., они и по сей день нередко заводят клиницистов в тупик. Этиология заболевания многообразна и может различаться в каждом конкретном случае. Определенную роль в развитии Пн могут играть инфекции (вирусные, бактериальные), травмы, гормональные и иммунные нарушения, прием

лекарственных препаратов, ревматические болезни, заболевания поджелудочной железы, злокачественные новообразования и др. [2]. В патогенезе заболевания обсуждается роль провоспалительных цитокинов [3–5] и иммунокомпетентных клеток [6].

Проблемы обусловлены не только этиологией, но и отсутствием единой общепринятой классификации заболевания. Впервые попытка упорядочить имеющиеся данные была предпринята испанскими дерматологами Requena L. и Yus E. в 2001 г. Авторы предложили группировать Пн в соответствии с этиологией и гистоморфологической картиной [7, 8]. В зависимости от преимущественного вовлечения в процесс тех или иных структур

ПЖК (септы/дольки) все Пн были разделены на септальные (СПн) и лобулярные (ЛПн). Обе указанные формы могут протекать с поражением мелких сосудов (васкулитом) и без такового.

Наиболее часто в повседневной практике ревматологу приходится иметь дело с узловой эритемой (УЭ), которая в современных условиях рассматривается как септальный Пн, протекающий преимущественно без васкулита [7]. В настоящее время самой частой причиной УЭ у детей является стрептококковая инфекция, у взрослых – стрептококковые инфекции и саркоидоз [9–11]. Также УЭ может встречаться в ассоциации с беременностью, некоторыми системными заболеваниями вследствие проведения лекарственной терапии или быть идиопатической.

На сегодняшний день в литературе существует незначительное число публикаций, посвященных оценке течения и исходов УЭ в зависимости от ее этиологического фактора. Так, В. Теjera Segura и соавт. проведено ретроспективное исследование [12], в ходе которого оценивали клинические характеристики, лечение и исход болезни у 80 пациентов с синдромом Лефгрена (сЛ). Визель И.Ю. и соавт. представили результаты 10-летнего наблюдения за 83 больными с гистологически верифицированным саркоидозом [13]. Несмотря на множество публикаций об УЭ, ассоциированной с инфекцией, ни в одном сообщении не прослежено течение заболевания на протяжении нескольких лет, а также не указаны причины возможного рецидива. Аналогичная ситуация отмечается и при УЭ, развивающейся в периоде гестации. Несмотря на разнообразие лекарственных средств, применяемых для лечения УЭ при беременности [14, 15], многие вопросы до настоящего времени остаются нерешенными, спорными и требуют дальнейшего изучения.

Суммируя вышеизложенное, можно констатировать, что на сегодняшний день отсутствуют исследования, посвященные детальной оценке течения и исходов (в том числе с учетом выбранной схемы терапии) УЭ в зависимости от причины ее возникновения. Оценка течения и распознавание возможных предикторов рецидива при различных формах УЭ представляются чрезвычайно важными аспектами, поскольку может быть получена ценная информация о разнообразных факторах, значимо влияющих на прогноз заболевания.

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности УЭ в зависимости от этиологического агента, а также определить факторы риска рецидивов заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 121 пациент (112 женщин – 92,6%, 9 мужчин – 7,4%) с различными формами УЭ. Средний возраст составил $38,9 \pm 12,6$ лет. Продолжительность заболевания варьировала от 1 недели до 20 лет. Больные наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2009–2015 гг.

Все пациенты обследованы по разработанному нами диагностическому алгоритму [16]. Больным проводилось клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза (с акцентом на хронические заболевания), а также исследования по органам и системам. При характеристике поражения кожи оценивали количество, размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность их боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Лабораторное и инструментальное исследования включали: общий анализ крови и мочи; биохимические (амилаза, ферритин, α -1-антитрипсин, кальций, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, IgE), иммунологические (С-реактивный белок (СРБ), антинуклеарный фактор (АНФ-Нер2), антитела к двуспиральной ДНК (dsДНК), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), антитела к антигену Scl-70 (ядерной топоизомеразы) (Scl-70), ревматоидный фактор, криоглобулины, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), антитела к антигенам Ro/SS-A и La/SS-B) показатели, а также компьютерную томографию органов грудной клетки. В трудных диагностических случаях выполняли биопсию кожи и ПЖК из участка наибольшего поражения с последующим морфологическим исследованием.

Наиболее часто в повседневной практике ревматологу приходится иметь дело с узловой эритемой, которая в современных условиях рассматривается как септальный панникулит, протекающий преимущественно без васкулита

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 уровне ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов с УЭ приведена в *таблице*. Соотношение женщин и мужчин составило 7:1. Заболевание чаще дебютировало в весенне-осенний период.

У большинства наблюдаемых нами больных узлы располагались симметрично чаще на передних, реже на медиальных, латеральных и задних поверхностях голеней, реже на бедрах и верхних конечностях. Узлы были умеренно болезненными при пальпации, среднего диаметра, а их количество варьировало от 1 до 30. Обращает внимание, что при сЛ УЭ отличалась большим диаметром ($p < 0,0001$) и численностью ($p = 0,0004$), носила более распространенный характер ($p = 0,01$) и нередко локализовалась не только на голенях, но также на бедрах и верхних конечностях. В этой же группе отмечалась наибольшая болезненность узлов при пальпации

($p = 0,035$). Характерным клиническим признаком УЭ, ассоциированной с инфекцией являлся симптом «цветения синяка» ($p < 0,0001$) (рис. 1).

При сЛ значимо чаще выявляли повышение температуры тела, артралгии и артриты ($p < 0,0001$ соответственно). Повышение лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ) также значимо чаще отмечали при сЛ ($p = 0,002$ и $p < 0,0001$ соответственно).

В зависимости от этиологии УЭ пациентам назначали различные схемы лечения: сосудистые, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), венотоники, глюкокортикоиды (ГК), антибиотики (АБ), противовирусные, гидроксихлорохиновые (ГКХ) и цитостатические (Цс)

препараты. Во всех случаях назначали местное лечение с использованием НПВП, ГК и антикоагулянтов прямого действия в виде мазей и кремов.

У всех пациентов проведено динамическое обследование через 1–5 лет. За период наблюдения летальных случаев не зафиксировано. К моменту контрольного осмотра регресс УЭ был достигнут у 105 человек (87%). Выявлена положительная клинико-лабораторная динамика в виде уменьшения болезненности узлов при пальпации по шкале ВАШ, выраженности артралгий, снижения уровня СОЭ и СРБ ($p < 0,0001$ соответственно). За период наблюдения неблагоприятные лекарственные реакции не зафиксированы ни в одном случае.

Среднее время регресса заболевания составило $2,5 \pm 2,4$ месяца и было значимо большим при сЛ ($p = 0,014$). В исследуемых группах выявлены разные предикторы более быстрого обратного развития патологического процесса. Так, при сЛ среднее время регресса УЭ составило $2,6 \pm 2,3$ мес. В зависимости от факта приема ГКХ и Цс все пациенты были разделены на 4 подгруппы:

1) не принимавшие данные препараты (10); 2) получавшие ГКХ (26); 3) ГКХ в комбинации с ГК (16); 4) Цс с/без ГК (14). При анализе кумулятивной доли пациентов методом Каплана – Мейера установлено, что в группе больных, получавших Цс, полный регресс УЭ (при отсутствии рецидивов) был достигнут уже через 3 месяца от начала терапии в отличие от первых трех групп; однако ввиду малой выборки эти различия статистически не значимы ($p = 0,2$) (рис. 2).

Таблица. Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов с УЭ

Показатель	УЭ при сЛ	УЭ у беременных	УЭ при ассоциации с инфекцией
Возраст, годы, М ± SD	41,9 ± 12,3	28,7 ± 3,4	39,6 ± 13
Пол, мужчины/женщины, n (%)	8(12)/58(88)	23 (100)	2 (6)/30 (94)
Длительность заболевания, месяцы, Ме [25-й, 75-й перцентили]	1 [0,75; 3]	1,5 [0,75; 2,5]	3,5 [1,5; 16]
Время дебюта заболевания, n (%)			
• весна	24 (36)	6 (26)	10 (31,25)
• осень	15 (23)	9 (39)	10 (31,25)
• зима	14 (21)	4 (17,5)	6 (18,75)
• лето	13 (20)	4 (17,5)	6 (18,75)
Симметричность поражения, n (%)	61 (92)	21 (91)	30 (94)
ВАШ боли при пальпации, мм, М±SD	48 ± 23	41 ± 22	35 ± 24
Диаметр узлов, см, М±SD	5,5 ± 3,3	3,1 ± 1,4	3,1 ± 1,4
Количество узлов, М±SD	14 ± 10	8 ± 6	7 ± 6
Локализация УЭ, n (%)			
• голени	66 (100)	23 (100)	31 (97)
• бедра	21 (32)	1 (4)	6 (18,75)
• плечи	17 (26)	1 (4)	4 (12,5)
Пораженные поверхности голеней, n (%)			
• передние	63 (95)	23 (100)	31 (97)
• латеральные	58 (88)	11 (48)	20 (62,5)
• медиальные	57 (86)	13 (56)	20 (62,5)
• задние	43 (65)	3 (13)	14 (43,75)
Склонность УЭ к слиянию, n (%)	28 (42)	1 (4)	1 (3)
Симптом «цветения синяка», n (%)	6 (9)	3 (13)	25 (78)
Повышение температуры тела > 37,0 °С, n (%)	49 (74)	6 (26)	6 (18,75)
Локализация артралгий, n (%)			
• голеностопные	62 (94)	7 (30)	7 (22)
• коленные	27 (41)	4 (17,5)	1 (3)
• мелкие суставы кистей и/или стоп	10 (15)/20 (30)	2 (9)/3 (13)	1 (3)/1 (3)
• лучезапястные	8 (15,7)	0	1 (3)
• плечевые	6 (11,7)	2 (9)	0
• локтевые	6 (11,7)	1 (4)	0
Ускорение СОЭ более 20 мм/ч, n (%)	43 (65)	5 (22)	10 (31,25)
Увеличение СРБ более 5,0 мг/л, n (%)	53 (80)	6 (26)	14 (43,75)

Рисунок 1. Симптом «цветения синяка» при УЭ, ассоциированной с инфекцией



Рисунок 2. Кумулятивная доза пациентов с регрессом УЭ в зависимости от схемы терапии

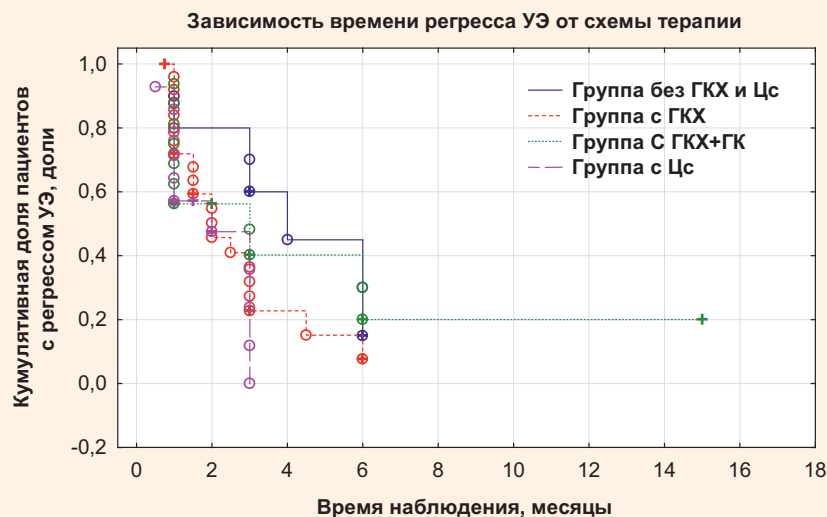


Рисунок 3. Зависимость времени регресса узлов от количества пораженных поверхностей голеней



Рисунок 4. Зависимость времени регресса УЭ от этиологического фактора



Средняя продолжительность обратного развития УЭ у беременных составила $1,8 \pm 1,3$ мес. Выявлена значимая прямая взаимосвязь между временем регресса УЭ и количеством пораженных поверхностей голеней в дебюте (рис. 3).

Среднее время регресса УЭ при ассоциации с инфекцией составило $1,6 \pm 0,8$ мес. В зависимости от этиологии возбудителя все пациенты были разделены на 3 подгруппы: 1) бактериальная инфекция (5 человек – 15%), 2) вирусная инфекция (11 человек – 35%), 3) смешанная бактериально-вирусная инфекция (16 человек – 50%). При построении кривых Каплана – Мейера установлено, что в 1-й и 3-й группах регресс узлов происходил через 2 и 3,5 месяца соответственно; во 2-й группе медиана регресса не достигалась ($p = 0,13$) (рис. 4).

За период наблюдения рецидивы УЭ имели место у 33 человек (27%). Различий в количестве рецидивов в исследуемых группах не отмечено. Рецидивы УЭ, число которых варьировало от 1 до 6, при сЛ отмечены у 16 больных (24%). Причинами рецидивов были: ОРВИ/переохлаждение (10), отмена терапии (3), резкое снижение дозы ГК (нарушение предписанной врачом схемы лечения) (1), недостаточный эффект от проводимой терапии (2). Риск рецидива был выше у пациентов в возрасте > 40 лет (ОШ 3,81) (95% ДИ 1,1–13,5; $p = 0,03$), длительностью УЭ до начала терапии > 3 мес. (ОШ 8,94) (95% ДИ 2,2–37,0; $p = 0,0008$) и диаметром уплотнений > 5 см (ОШ 3,65) (95% ДИ 1,1–11,8; $p = 0,03$). УЭ при беременности рецидивировала в 6 случаях (26%): через 6–8 мес. после родов у 4 женщин, через 14–15 мес. у 2. Причинами рецидивов были: переохлаждение (у 2 больных), ОРВИ (1), прием оральных контрацептивов (1), стресс (1), кишечная инфекция, вызванная *Y. enterocolitica* (1). Ассоциаций с каким-либо клинико-лабораторным показателем не выявлено. Рецидивы в группе УЭ, связанной с инфекцией, имели место у 13 человек (40,6%); в т.ч. после ОРВИ/переохлаждения (7), стресса (2), нарушения и неэффективности предписанной терапии (2),



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

обострения хронического тонзиллита (1). Отмечена обратная взаимосвязь между площадью поражения и рецидивирующим течением заболевания ($p = 0,03$). У пациентов, достигших регресса, в дебюте уровни АСЛ-О превышали 250 МЕ/мл ($p = 0,00008$) в отличие от группы с рецидивами. В зависимости от этиологии возбудителя все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – бактериальная инфекция (5 человек – 15%), 2-я – вирусная инфекция (11 человек – 35%), 3-я – смешанная бактериально-вирусная инфекция (16 человек – 50%). В 1-й группе рецидив отмечен в 1 случае (8% от общего числа рецидивов), во 2-й группе – в 7 (54%), в 3-й группе – в 5 (38%), статистически значимых различий не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В наблюдаемой нами группе больных преобладали лица женского пола, среднего возраста, со средней длительностью заболевания 1,5 [1;3] месяца. В других работах приводят аналогичные данные. Так, в исследовании Mert A. и соавт., наблюдавших 50 пациентов с УЭ различной этиологии, средний возраст составил 38 лет, а соотношение женщин и мужчин было 6:1 [17]. Cribier V. и соавт. ретроспективно проследили течение полиэтиологической УЭ у 129 больных: средний возраст составил 31 год, а соотношение мужчин и женщин было 5:1 [18].

Клиническая картина в целом была схожей в группах с УЭ, ассоциированной с инфекцией и при беременности, и резко отличалась от таковой при сЛ. Узлы в последнем случае имели больший диаметр и численность, были более болезненными при пальпации и носили распространенный характер с локализацией на голенях, бедрах и верхних конечностях. Характерным клиническим признаком УЭ, ассоциированной с инфекцией, являлся симптом «цветения синяка». Клинические и лабораторные признаки воспалительной активности (повышение температуры тела, артралгии, артриты, повышение уровня СОЭ и СРБ) были выражены при сЛ и не характерны для других групп УЭ.

На фоне проводимой терапии отмечалась выраженная положительная клинико-лабораторная динамика, фактически 90% пациентов к моменту контрольного осмотра не имели каких-либо признаков заболевания. Неблагоприятные лекарственные реакции не зафиксированы. Все это говорит о хорошей эффективности и переносимости лечения, а также благоприятном прогнозе заболевания. За период наблюдения летальных исходов не наблюдали. Подобные результаты были продемонстрированы и в других исследованиях [11–14, 17–19].

Среднее время регресса УЭ составило 2 месяца, что не противоречит данным других авторов. Так, S. Vohn и соавт. в ретроспективном исследовании проанализировали 112 пациентов с УЭ, получавших лечение за период 1983–1993 г. в отделении дерматологии университетского госпиталя г. Базель, Швейцария. В 77% случаев УЭ претерпела обратное развитие через 7 недель, наибольший период регресса составил 18 недель [20]. По нашим данным, время регресса узлов было большим в группе паци-

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ентов с диагнозом сЛ, что можно объяснить более агрессивным течением данной разновидности УЭ, сопровождающейся высокой клинико-лабораторной активностью.

Преимущественное развитие заболевания весной и осенью, а также наиболее частые причины рецидива УЭ в каждой группе (ОРВИ и переохлаждение) свидетельствуют о важной роли инфекции в возникновении и развитии УЭ, что наглядно демонстрируется рядом авторов. По данным ретроспективных исследований, в развитии УЭ превалировал инфекционный этиологический фактор: 28% [18], 25,8% [21], 11% [17].

Частота рецидивов была относительно невысокой, в среднем в каждом четвертом случае при сЛ и у беременных. В группе УЭ при ассоциации с инфекцией этот показатель несколько увеличивался, вероятно, вследствие меньшего лечебного эффекта от противовирусных препаратов и большей склонности вирусной инфекции к хронизации. Статистически значимых различий в зависимости от этиологического фактора УЭ отмечено не было. Сходные данные были получены Papagrigoaki A. и соавт. [21]. Немногочисленные исследования, посвященные проблемам рецидивов при УЭ, в основном относятся к сЛ. В исследовании И.Ю. Визель и соавт. частота рецидивов при сЛ составила 83,3% среди больных, получавших системные ГК, и 50% при отсутствии последних [22]. Эти результаты отличаются от полученных нами, что, вероятно, можно объяснить акцентом на ГК и отсутствием в схемах терапии ГКХ и Цс препаратов. С учетом выявленной нами тенденции к более быстрому наступлению регресса в группе больных с сЛ, получавших Цс, требуются

дальнейшие исследования на более многочисленной группе пациентов с целью возможного внедрения указанных препаратов в схему лечения сЛ. Данные других исследователей по частоте рецидивов были сопоставимы с нашими результатами: 17% – в работе В. Теjera Segura и соавт., оценивавших исходы у 80 пациентов с сЛ [9], 26,6% – Papagrigoaki A. и соавт., проанализировавших группу пациентов из 124 человек с полиэтиологичной УЭ [21]. В исследовании Mana J. и соавт. было продемонстрировано, что возраст ≥ 40 лет является фактором риска рецидива [23]. Данные о факторах риска при УЭ, в зависимости от этиологического агента, в доступной литературе отсутствуют.

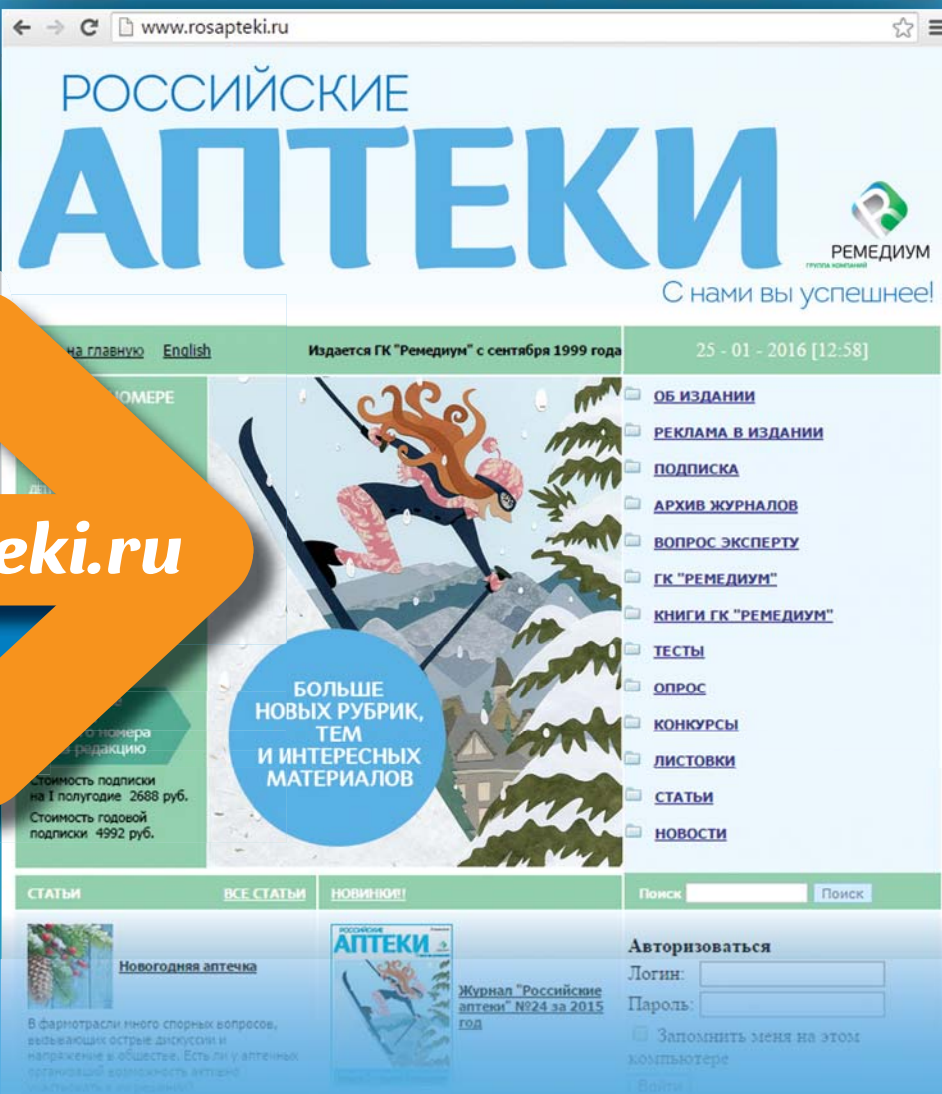
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-лабораторная характеристика УЭ в целом была сопоставимой в группах УЭ, ассоциированной с инфекцией и при беременности, и резко отличалась от таковой при сЛ. В последнем случае отмечалось значительное повышение показателей воспалительной активности. Характерным клиническим признаком УЭ, ассоциированной с инфекцией, являлся симптом «цветения синяка». Терапия была достаточно эффективной и хорошо переносимой. Рецидив в группах УЭ при беременности и сЛ наблюдали в $\frac{1}{4}$ случаев. В группе УЭ, ассоциированной с инфекцией, рецидив имел место в 40% случаев, вероятно, вследствие меньшего лечебного эффекта от противовирусных препаратов и большей склонности вирусной инфекции к хронизации.



ЛИТЕРАТУРА

- Иванов О.Л., Заборова В.А., Монахов С.А. Паникулиты. В кн. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., Иванов О.Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011, 783-792.
- Callen JP, Requena L. Cutaneous vasculitis and panniculitis. In: Rheumatology, Fifth Edition. Eds. MC. Hochberg, AJ. Silman, JS Smolen, ME Weinblatt, MH Weisman. Rheumatology, 6th ed. 2015, Elsevier Ltd, 1344-1353.
- Iwasaki T, Hamano T, Ogata A, et al. Successful treatment of a patient with febrile, lobular panniculitis (Weber-Christian disease) with oral cyclosporin A: implications for pathogenesis and therapy. *Intern Med*, 1999, 38: 612-4.
- Lamprecht P, Moosig F, Adam-Klages S et al. Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis periodic syndrome (TRAPS) in tumour necrosis factor receptor associated. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63: 1518-20.
- Fischer-Posovszky P, Hebestreit H, Hofmann AK et al. Role of CD95-mediated adipocyte loss in autoimmune lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006 Mar, 91(3): 1129-35.
- Егорова О.Н., Белов Б.С., Савушкина Н.М. Паникулит: иммунологические аспекты. VII Национальный конгресс терапевтов, 2012: 75-76.
- Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*, 2001 August, 45(2): 163-83.
- Requena L, Yus ES. Panniculitis Part II: mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*, 2001 September, 45(3): 325-64.
- Kisacik B, Onat AM, Pehlivan Y. Multiclinical experiences in erythema nodosum: rheumatology clinics versus dermatology and infection diseases clinics. *Rheumatol Int*, 2013, 33(2): 315-8. DOI 10.1007/s00296-012-2413-5.
- Puavilai S, Sakuntabhai A, Sriprachaya-Anunt S et al. Etiology of erythema nodosum. *J Med Assoc Thai*, 1995, 78(2): 72-5.
- Hassink RI, Pasquinielli-Egli CE, Jacomella V, et al. Conditions currently associated with erythema nodosum in Swiss children. *Eur J Pediatr*, 1997, 156: 851-3.
- Tejera Segura B, Holgado S, Mateo L et al. Lofgren syndrome: A study of 80 cases. *Medicina Clinica*, 2014, 143(4): 166-169.
- Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Баранова О.П., и др. Мультицентриковой ретроспективный анализ состояния больных саркоидозом с 10-летним интервалом наблюдения. *Клиническая медицина*, 2014, 92(6): 28-34.
- Boyd AS. Etanercept treatment of erythema nodosum. *Skinmed*, 2007, 6(4): 197-9.
- McGready R, Thwai KL, Cho T et al. The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2002, 96(2): 180-4.
- Егорова О.Н., Белов Б.С., Раденска-Лоповок С.Г. и др. Дифференциальная диагностика паникулита. *Врач*, 2014, 11: 14-19.
- Mert A, Ozaras R, Tabak F et al. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis*, 2004, 36: 424-7.
- Cribier B, Caille A, Heid E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol*, 1998 Sep, 37(9): 667-72.
- Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A et al. Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med*, 1999, 107(3): 240-5.
- Bohn S, Büchner S, Itin P. Erythema nodosum: 112 cases. Epidemiology, clinical aspects and histopathology. *Schweiz Med Wochenschr*, 1997 Jul, 127(27-28): 1168-76.
- Papagrigoaki A, Gisondi P, Rosina P, et al. Erythema nodosum; etiologic factors and relapses in a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol*, 2010, 20(6): 773-7.
- Визель И.Ю., Визель А.А. Характеристика больных саркоидозом, обратившихся к пульмонологу: анализ повседневной практики. *Практическая пульмонология*, 2015, 1: 32-37.
- Mana J, Salazar A, Manresa F. Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases. *Respiration*, 1994, 61(4): 219-25.



www.rosapteki.ru

Портал для фармацевтов?
провизоров и заведующих
аптеками

ДОБРО ПОЖАЛОВАТЬ В ОНЛАЙН СООБЩЕСТВО
ПРОФЕССИОНАЛОВ АПТЕЧНОГО ДЕЛА!



- ➔ Участвуйте в интерактивных программах
- ➔ Перенимайте опыт успешных технологий
- ➔ Будьте в курсе важнейших фармсобытий
- ➔ Вступайте в Клуб РА

С нами вы успешнее!

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2017 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

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

Годовая подписка на 2017 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2017 года – 3 630 руб.

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

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать» индексы **48562, 70223**

«Пресса России» индекс **27871**

«Каталог российской прессы Почта России» индекс **35610**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,

РМВС-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 «Деловые издания»,
тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-03

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

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

ЗАО «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00, тел. (495)
651-82-19


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 № MC/900-17				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1 – 18 (январь – декабрь) 2017 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			Без налога (НДС)	–
			Сумма к оплате	6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
			Руководитель предприятия	 (Косарева Т.В.)



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO

