



Препарат первого выбора
базисной терапии
ревматоидного
и псориатического
артрита*

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АРАВА®
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ЛЕФЛУНОМИД

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Содержит лефлуномид 10 мг, 20 мг или 100 мг и вспомогательные вещества. **Активное вещество:** Лефлуномид. **Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессивное средство. Код АТХ: L04AA13. Регистрационный номер: П N013884/01 – 210812. **Показания к применению:** как базисное средство для лечения взрослых больных с активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов. Активная форма псориатического артрита. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к лефлуномиду или любому другому вспомогательному веществу. Нарушения функции печени. Тяжелый иммунодефицит. Серьезные нарушения костного мозгового кровообращения или выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения в результате других причин. Тяжелые неконтролируемые инфекции. Умеренная или тяжелая почечная недостаточность. Выраженная гипотензия. Беременность, детородный возраст у женщин. Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномида. Период кормления грудью. Мужчины, собирающиеся зачать ребенка. Во время лечения необходимо использовать надежные способы контрацепции. Возраст пациентов менее 18 лет. **С осторожностью:** пациенты с интерстициальными заболеваниями легких. Пациенты с анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, нарушениями костного мозгового кровообращения в анамнезе, недавно получавшие или получающие одновременно лекарственные препараты с иммунодепрессивным или гематотоксическим действием. Возраст более 60 лет, одновременный прием нейротоксических препаратов и сахарный диабет. Почечная недостаточность легкой степени. **Режим дозирования и способ применения:** Лечение ревматоидного артрита обычно однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. Возможно исключение применения нагрузочной дозы, а также снижение поддерживающей дозы до 10 мг. Лечение псориатического артрита: однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. **Побочные действия** (см. полную инструкцию по применению. Указаны часто встречающиеся): повышение артериального давления, диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки рта, боли в животе, слабость, повышение КФК, снижение массы тела, головная боль, головокружение, парестезия, усиленное выпадение волос, экзема, зуд, сухость кожных покровов, легкое аллергическое reaction, лейкопения, повышение печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, астенция. **Передозировка:** Рекомендуется прием колестирамина, активированного угля. Гемодиализ не эффективен. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Усиление побочных явлений в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксических или гематотоксических и иммунодепрессивных препаратов. **Особые указания** (см. Полную инструкцию по применению). Только после тщательного медицинского обследования. Перед началом лечения помнить о возможном увеличении числа побочных явлений у пациентов, ранее получавших базисные препараты с гепато- и гематотоксическими действиями. **Форма выпуска:** таблетки 10 мг, 20 мг и полипропиленовый флакон с навесивающейся крышечкой. Таблетки 100 мг по 3 таблетки в блистере из ламинированной алюминиевой фольги в картонной пачке. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

* Singh J A. et al. Arthritis Care & Research. 2012; Vol. 64, No. 5: p. 625-639
Gossec L. et al. Ann Rheum Dis 2012; 71: 14-12

реклама



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11
www.sanofi.ru



МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ

2017 | № 10

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №10 (2017) • НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

Так бывает, что **СКОВАННОСТИ И БОЛИ** не бывает

АРТРА® **МСМ**
ФОРТЕ

Хондроитина сульфат натрия 400 мг
Глюкозамина гидрохлорид 500 мг
Метилсульфонилметан 300 мг
Гиалуроновая кислота 10 мг

АРТРА®

Хондроитина сульфат натрия 500 мг
Глюкозамина гидрохлорид 500 мг



**ЗДОРОВЬЕ
СУСТАВОВ
ЛЕГКОСТЬ
ДВИЖЕНИЯ**



ПОШАГОВАЯ ТЕРАПИЯ **АРТРА МСМ ФОРТЕ** И **АРТРА** ЭФФЕКТИВНЕЕ И БЫСТРЕЕ

- ✓ Уменьшает воспаление и боль¹⁻²
- ✓ Способствует предотвращению разрушения хряща³
- ✓ Улучшает функцию суставов и позвоночника

1-й месяц



АРТРА® МСМ ФОРТЕ
1 таблетка
2 раза в день

2-й месяц



3-й месяц

4-й месяц

5-й месяц

АРТРА®
1 таблетка
1 раз в день

Реклама



1. Применение комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида при неспецифических болях в нижней части спины в реальной клинической практике / Л.И. Алексеева и др. // Мапаге pain. – Август 2015. – № 3. – С. 19-22
 2. Применение АРТРА® МСМ ФОРТЕ у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата / Л.И. Алексеева и др. // Терапевтический архив. – 2015. – № 12. – С. 49-54
 3. Как повысить безопасность и эффективность «антиартрозной» терапии у пациентов с соматической патологией. / К.м.н. А.В. Наумов, профессор А.Л. Верткин, к.м.н. О.И. Мендель, А.А. Аллилуев, В.С. Филимонов/РевматолоГИЯ. РМЖ - ТОМ 15, № 26, 2007.
- Представительство компании «Юнифарм, Инк.» (США): 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, тел./факс +7 495 995 7767.
www.unipharm.ru, www.artra.info Рег. Уд. № ЛП-001437 от 17.01.2012; РУ П N014829/01 от 20.12.2007

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



VI Общероссийский конгресс

1–3 июня 2017 года • Москва

**«Ранние сроки беременности.
Проблемы ВРТ»**

- Ранние сроки беременности: от науки к практике.
- Здоровье российских женщин: физиологическая беременность и нормальные роды всё реже. Почему? Что делать?
- Полипрагмазия — трагедия нашего времени. Как преодолеть?
- Прегравидарная подготовка как гарант благополучия беременности.
- Угроза прерывания беременности: критерии диагностики. Оправдана ли госпитализация?
- Привычное невынашивание беременности: реабилитация пациенток.
- Хронический эндометрит и невынашивание: связь — известна, действия — обязательны.
- Пренатальный скрининг в РФ. Обмен практическим опытом организации пренатального скрининга в российских территориях.
- Влагалищный дисбиоз и невынашивание: новые аспекты.
- Вульвовагинальные инфекции и беременность: что, кому, когда и как?
- ФПН и задержка роста плода: возможно ли их прогнозировать и профилировать в ранние сроки беременности?
- Бесплодный брак в женской консультации: что может амбулаторная служба?
- Как оптимизировать число попыток ЭКО? Слово юристам.
- Подготовка к ВРТ у женщин с эндометриозом: объединение возможностей гинеколога и репродуктолога.
- Неудачи ЭКО и причины ранних потерь достигнутой беременности.
- Онкофертильность: ВРТ или спонтанная беременность? Особенности ведения гестации.



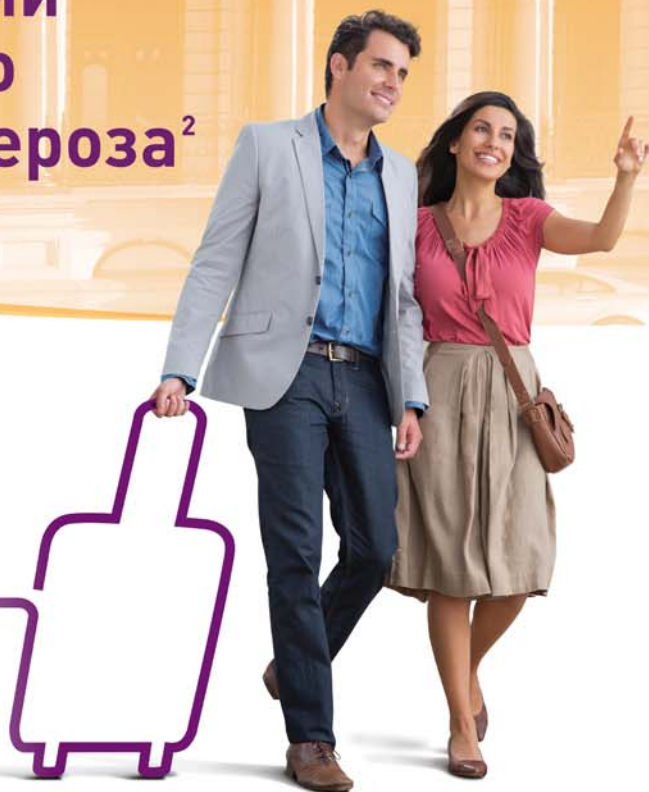
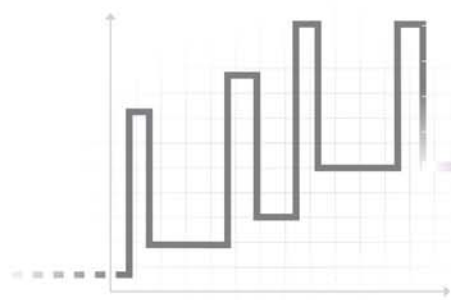
StatusPraesens
Profmedia



Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru.
Сайт: praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens;
группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens;
профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens

Только для медицинских работников

Новая эра терапии ремиттирующего рассеянного склероза²



Снижение инвалидизации по сравнению с исходным уровнем в двух основных исследованиях^{3,4*}

Снижение скорости атрофии головного мозга до **физиологической нормы** по данным **6 лет**^{5,6}

80% пациентов, получивших **8 инфузий** в течение двух лет, не требуется продолжение лечения на третий год^{7**}

60% пациентов на **6-й год** клинических наблюдений отвечают критериям **NEDA**^{8,9}

Управляемый профиль безопасности^{3,4,7,10}

* В среднем снижение балла EDSS на 0,39 и 0,17 по сравнению с исходным уровнем в исследованиях CAMMS223 и CARE MS II соответственно.
** По данным 4-летнего наблюдения дополнительные терапевтические курсы потребовались 36% пациентов (продление исследования CARE MS II [3]) и 45% пациентов (продление исследования CARE MS II [8]).
1. http://www.eurims.org/files/eurims_org_resolution.pdf
2. Hans-Peter Hartung, Orhan Aktas, Alexey N Boyko, Mult Scler. 2015 Jan; 21(1): 22-34. doi: 10.1177/1352458514549398
3. Coles, Ph. D., N. Engl. J. Med. 2008; 359: 1786-1801, October 23, 2008, DOI: 10.1056.
4. Coles A. J. et al. Lancet. 2012; 380: 1829-1839, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.

5. Anthony Traboulsee,ECTRIMS, 14-17 September 2016, London, UK, P1181. <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145864/anthony.traboulsee.alemtuzumab.durably.slows.brain.volume.loss.over.6.years.in.html?i=m1>
6. Anthony Traboulsee,ECTRIMS, 14-17 September 2016, London, UK, P1177. <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2014/32nd/145860/anthony.traboulsee.alemtuzumab.reduces.the.rate.of.brain.volume.loss.in.rms.html?i=p6m3e1031o14005>
7. Susan Jeffrey, MedScape Neurology, May 02, 2014; Alemtuzumab Extension Shows Durable MRI Effects in MS. <http://www.medscape.com/viewarticle/824523>

8. Anthony Traboulsee,ECTRIMS, 14-17 September 2016, London, UK, P1221. <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145904/anthony.traboulsee.alemtuzumab.suppresses.mri.disease.activity.over.6.years.in.html>
9. Douglas L. Arnold,ECTRIMS, 14-17 September 2016, London, UK, P638. <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/116062/douglas.arnold.alemtuzumab.demonstrates.durable.reduction.of.mri.activity.over.html?i=m22>
10. Edward J. Fox,ECTRIMS, 14-17 September 2016, London, UK, P1550. <http://www.ectrims-congress.eu/2016/abstracts/eposters.html>

ЛЕМТРАДА®
алемтузумаб^{12Мг}

Торговое название: Лемтрада® **МНН:** алемтузумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** действующее вещество – алемтузумаб, вспомогательные вещества – динатрия дигидрат, калия хлорид, калия дигидрофосфат, натрия хлорид, динатрия гидрофосфат безводный, полисорбат-80, вода для инъекций. **Показания к применению:** препарат Лемтрада® показан для лечения взрослых пациентов с активным рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом (PPPC), т. е. перенесшим два или более обострения в течение последних двух лет. **Способ применения и дозы.** Терапия алемтузумабом должна назначаться и осуществляться под контролем невролога, имеющего опыт лечения пациентов, страдающих рассеянным склерозом, при доступности специалистов и оборудования для своевременной диагностики и лечения нежелательных реакций, особенно аутоиммунных заболеваний и инфекций. Терапия должна проводиться в условиях доступа к средствам для купирования реакций гиперчувствительности и/или анафилактических реакций. Пациенты должны быть проинформированы о рисках, связанных с терапией алемтузумабом, а также о необходимости находиться под наблюдением в период лечения и в течение 48 месяцев после последней инфузии. **Премедикация.** В первые 3 дня каждого курса терапии препаратом Лемтрада® пациенту необходимо назначить кортикостероиды. В клинических исследованиях все участники получали метилпреднизолон в дозе 1000 мг в первые три дня каждого курса лечения препаратом Лемтрада®. Кроме того, за сутки до начала инфузии пациенту могут быть назначены антигистаминные препараты и/или жаропонижающие. Профилактика с применением антигерпетического препарата для приема внутрь должна быть начата в первые сутки применения препарата алемтузумаб и продолжаться в течение не менее 1 месяца после каждого курса терапии. В клинических исследованиях пациенты получали ацикловир в дозе 200 мг два раза в сутки. **Дозировка.** Рекомендованная дозировка препарата Лемтрада® — 12 мг/день в виде внутривенной инфузии. Проводят 2 курса терапии. **Первый курс терапии:** 12 мг/день в течение 5 последовательных дней (общая доза — 60 мг). **Второй курс терапии:** 12 мг/день в течение 3 последовательных дней (общая доза — 36 мг). Проводится через 12 месяцев после первого курса терапии. Более длительный перерыв между курсами инфузий не изучался. Пропущенные инфузии не следует выполнять в один день с запланированными. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ. ВИЧ-инфекция. Возраст до 18 лет. **Особые указания (предупреждения и меры предосторожности).** Необходимо прекратить прием интерферона бета и глатирамера ацетат за 28 дней до начала лечения препаратом Лемтрада®. Применение препарата Лемтрада® не рекомендуется пациентам, у которых наблюдается неактивное или стабильное течение заболевания. **Женщины детородного возраста.** Приблизительно через 30 дней после каждого курса терапии сывороточные концентрации препарата низкие или не определяются. Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время курса лечения препаратом Лемтрада® и в течение 4 месяцев после последней инфузии. У матерей с болезнью Грейса материнские антитела к рецептору тиреотропного гормона могут передаваться плоду и вызывать транзиторную болезнь Грейса новорожденных. **Почечная или печеночная недостаточность.** В клинических исследованиях препарата Лемтрада® не участвовали пациенты с почечной или печеночной недостаточностью. **Педиатрическая популяция.** Безопасность и эффективность препарата Лемтрада® у детей с рассеянным склерозом в возрасте от 0 до 18 лет не установлена. Нет опыта применения алемтузумаба у детей в возрасте от 0 до 10 лет для лечения рассеянного склероза. **Пожилые пациенты.** В клинических исследованиях не принимали участия пациенты старше 55 лет. Нет данных о том, отличается ли ответ на лечение данной возрастной группы от ответа более молодых пациентов. **Инфузионные реакции (ИР).** В контролируемых клинических исследованиях у большинства пациентов с РС, которые получали препарат Лемтрада®, развивалась ИР от легкой до умеренной степени тяжести во время или в течение 24 часов после введения препарата Лемтрада® в дозе 12 мг. Наиболее частыми реакциями были головная боль, сыпь, лихорадка, тошнота, крапивница, кожный зуд, бессонница, озноб, «приливы», утомляемость, одышка, дисгевзия, дискомфорт в грудной клетке, генерализованная сыпь, тахикардия, диспепсия, головокружение и боль. Серьезные осложнения возникли у 3% пациентов и включали случаи лихорадки, крапивницы, мерцательной аритмии, тошноты, дискомфорта в грудной клетке и гипотонии. Для уменьшения тяжести инфузионных реакций рекомендуется проведение премедикации. Как правило, длительность инфузии составляет 4 часа. Если инфузия плохо переносится пациентом, можно снизить скорость введения препарата. При возникновении тяжелых инфузионных реакций нужно немедленно прекратить инфузию препарата. **Заболевания щитовидной железы.** Аутоиммунные заболевания щитовидной железы были выявлены в течение 48 месяцев после первой инфузии приблизительно у 36% пациентов с РС, которые получали препарат Лемтрада® в дозе 12 мг в рамках клинических исследований. Пациенты с текущими заболеваниями щитовидной железы должны получать препарат Лемтрада® только в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает предполагаемый риск. Исследования функции щитовидной железы, такие как уровень тиреотропного гормона, следует проводить до начала лечения и затем ежемесячно в течение 48 месяцев после последней инфузии. По окончании этого периода анализы выполняются на основании клинических данных, позволяющих предположить нарушение щитовидной железы. **Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП).** Тяжелые случаи ИТП наблюдались примерно у 1% пациентов с РС, принимавших участие в контролируемых клинических исследованиях. Полный клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов следует выполнять до начала лечения, и затем ежемесячно в течение 48 месяцев после последней инфузии. При подозрении на ИТП следует немедленно произвести полный клинический анализ крови. При подтверждении диагноза ИТП должны быть немедленно предприняты соответствующие меры, включая срочное направление к специалисту. **Нефропатии.** Нейропатии, включая синдром Гудпасчера (СГ), наблюдались у 0,3% пациентов с РС, принимавших участие в контролируемых клинических исследованиях. Как правило, они отмечались в течение 39 месяцев после

последней инфузии препарата Лемтрада®. Необходимо определить уровень креатинина и провести клинический анализ мочи с микроскопией осадка до начала терапии алемтузумабом. Данные обследования необходимо повторять ежемесячно в течение курса лечения, а также в дальнейшем в течение 48 месяцев после последней инфузии алемтузумаба. **Цитопении.** Для своевременного выявления цитопений следует ежемесячно выполнять полный клинический анализ крови. Если цитопения подтверждена, следует немедленно предпринять соответствующие меры, включая направление пациента к специалисту. **Инфекционные заболевания.** Если у пациента наблюдается активное инфекционное заболевание, врач должен отложить начало лечения препаратом Лемтрада® до достижения полного контроля над течением заболевания. Нет данных о влиянии препарата Лемтрада® на реактивацию вирусов гепатита В (ВГ-В) или гепатита С (ВГ-С). До начала лечения препаратом Лемтрада® следует проводить скрининг на носительство вирусов ВГ-В и/или ВГ-С. **Злокачественные новообразования.** Так же, как и в случае с другими иммуномодуляторами, следует с осторожностью назначать препарат Лемтрада® пациентам с предшествовавшими или имеющимися злокачественными новообразованиями. **Контрацепция.** Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Лемтрада® и в течение 4 месяцев после последней инфузии. **Вакцинация.** Желательно, чтобы пациенты выполнили локальные требования к иммунизации не позднее чем за шесть недель до начала лечения препаратом Лемтрада®. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Исследования с участием пациентов с РС, направленные на изучение взаимодействия препарата Лемтрада®, применяемого в рекомендованных дозах, с другими лекарственными средствами не проводились. Так же, как и в случае с другими иммуномодуляторами, принимая решение о назначении препарата Лемтрада®, нужно учитывать потенциальные сочетанные воздействия данных лекарственных средств на иммунную систему пациента. Применение препарата Лемтрада® совместно с любым из препаратов данных групп может увеличить риск иммуносупрессии. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Данных об использовании препарата Лемтрада® для лечения беременных с рассеянным склерозом недостаточно. Препарат Лемтрада® можно применять во время беременности, только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск для плода. Известно, что человеческий иммуноглобулин IgG проходит сквозь плацентарный барьер; алемтузумаб также может проходить сквозь плацентарный барьер, поэтому он представляет потенциальный риск для плода. Исследования на животных показали его репродуктивную токсичность. Неизвестно, может ли алемтузумаб причинить вред плоду. Заболевания щитовидной железы представляют особый риск для женщин в период беременности. Невозможно исключить риск для детей, находящихся на грудном вскармливании. Во время каждого курса лечения препаратом Лемтрада® и в течение 4 месяцев после последней инфузии грудное вскармливание следует прекращать. **Побочные действия.** Наиболее важными нежелательными реакциями были: инфузионные реакции, аутоиммунные заболевания (нарушения функции щитовидной железы, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, нефропатии, цитопении) и инфекционные заболевания. Самые распространенные нежелательные реакции на препарат Лемтрада® (≥20% пациентов) – сыпь, головная боль, лихорадка и инфекция дыхательных путей. **Очень частые нежелательные реакции (≥10%):** инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей, лимфопения, лейкопения, головная боль, приливы, тошнота, крапивница, сыпь, зуд, лихорадка, утомление. **Частые нежелательные реакции (≥1% и <10%):** инфекция нижних дыхательных путей, опоясывающий лишай, гастроэнтерит, герпес ротовой полости, кандидоз ротовой полости, вульвовагинальный кандидоз, грипп, инфекция уха, лимфаденопатия, синдром высвобождения цитокинов, Базедова болезнь, гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, зоб, положительный тест на антифосфолипидные антитела, бессонница, тревожность, головокружение, дисгевзия, рецидив РС, гипестезия, парестезия, тремор, затуманивание зрения, вертиго, тахикардия, брадикардия, учащенное сердцебиение, гипотензия, гипертензия, одышка, кашель, носовое кровотечение, орофарингеальная боль, диспепсия, боль в животе, рвота, диарея, стоматит, генерализованная сыпь, эритема, кровоподтеки, алоpecia, повышенное потоотделение, угри, миалгия, мышечная слабость, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, мышечные спазмы, боль в шее, протеинурия, гематурия, меноррагия, нерегулярные менструации, дискомфорт в грудной клетке, озноб, боль, периферический отек, астения, гриппоподобное состояние, общий дискомфорт, боль в месте внутривенного введения препарата, контузия. **Передозировка.** В ходе контролируемых клинических исследований два пациента с РС по ошибке получили почти по 60 мг препарата Лемтрада® в одной инфузии, что привело к развитию тяжелых нежелательных реакций (головная боль, сыпь и либо гипотензия, либо синусовая тахикардия). Дозы препарата Лемтрада®, превышающие изученные в клинических исследованиях, могут увеличить интенсивность и/или продолжительность инфузионных реакций или воздействия препарата на иммунную систему. Лечение состоит в прекращении использования препарата и поддерживающей терапии. **Фармакологические свойства.** Фармакотерапевтическая группа: селективный иммунодепрессант. **Код АТХ:** L04AA34. **Номер регистрационного удостоверения в РФ.** Регистрационное удостоверение в России ЛП-003714 от 30.06.2016. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение.** Джензайм Европа Б.В., Нидерланды. Гуимиер 10, 1411 ДД Наарден, Нидерланды. **Фирма-производитель (выпускающий контроль качества):** Джензайм Лтд., Великобритания. 37 Холлэндс Роуд, Хаверхилл, Суффолк, CV9 8PU, Великобритания. Джензайм Ирландия Лимитед, ИДА Индустриал Парк, Олд Килмиден Роуд, Уотерфорд, Ирландия. **Производитель готовой лекарственной формы:** Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Биркендорфер стрит, 65. 88397 Биберах ан дер Рис, Германия. **Перед применением ознакомьтесь с подробной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.** Предоставление более подробной информации по запросу: АО «Санofi Россия», Россия. 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11.



Представительство АО «Санofi-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. Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения. За более подробной информацией обратитесь к полной версии инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. G2EA.LEMT.17.04.0138

ЛЕМТРАДА®
алемтузумаб^{12мг}_{IV}



№10 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.М. КУЛАГИНА, А.В. ЗОРИНА, О.И. ВИНОГРАДОВ
Фибрилляция предсердий у пациентов с геморрагическим инсультом: подходы к антикоагулянтной терапии 6

Н.В. ПИЗОВА, Н.А. ПИЗОВ
Гипергомоцистеинемия и ишемический инсульт 12

■ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ

Н.Н. КОБЕРСКАЯ
Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни 18

И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ
Современные подходы к диагностике и лечению болезни Альцгеймера 26

■ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ И ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ

Г.Р. ТАБЕЕВА
Цереброваскулярные расстройства, ассоциированные с мигренью 32

■ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

О.С. ЛЕВИН
Тревожные расстройства в общеклинической практике 36

Е.В. КОСТЕНКО, Л.В. ПЕТРОВА
Особенности нарушений сна в ранний восстановительный период инсульта и возможности хронотерапевтической коррекции 42

■ ТЕРАПИЯ БОЛИ

В.А. ПАРФЕНОВ, О.Н. ГЕРАСИМОВА
Причины, диагноз и лечение неспецифической люмбагии: мифы и реальность 54

■ ЭПИЛЕПСИЯ

Г.Г. ТОРОПИНА
Левитирацетам в лечении эпилепсии. Собственный опыт применения у взрослых пациентов 60

■ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.В. ПОПОВА
Моноклональные антитела в терапии рассеянного склероза 65

■ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НС

Ю.А. СТАРЧИНА
Диагностика и подходы к ведению пациентов с невропатической болью 69

■ ПАРКИНСОНИЗМ

О.С. ЛЕВИН
Долгосрочная дофаминергическая терапия болезни Паркинсона 74

■ ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ РАССТРОЙСТВА

В.А. ТОЛМАЧЁВА
Фокальные дистонии: немоторные симптомы и коморбидность 81

■ РЕВМАТОЛОГИЯ

Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА, А.С. МИСИЮК
Российский и международный опыт применения ингибитора Янус-киназы при ревматоидном артрите 87

Ревматоидный артрит: смена парадигмы 93
Беседа с главным внештатным специалистом-ревматологом Департамента здравоохранения г. Москвы, профессором кафедры ревматологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, доктором медицинских наук Евгением Валерьевичем ЖИЛЯЕВЫМ

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Е.П. ШАРАПОВА
Применение препаратов Артра МСМ форте и Артра при остеоартрозе и болях в спине 96

■ ПРАКТИКА

Н.В. ТИТОВА
Возможности применения фиксированной комбинации пираретама и циннаризина в неврологической практике 102

Н.В. ПИЗОВА
Некоторые особенности болей в нижней части спины 110

П.А. БАЛУНОВ
Фармакоэкономическая оценка применения таблетированных форм вальпроатов в терапии эпилепсии 118

А.Н. БАРИНОВ, К.А. МАХИНОВ, Д.О. РОЖКОВ
Некоторые аспекты диагностики и лечения неспецифической боли в спине 122

■ ДИССЕРТАНТ

Д.И. БУРЧАКОВ, А.Ю. МАЙОРОВ
СиПАП-терапия снижает уровень гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом второго типа и синдромом апноэ сна 132



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, 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

Богачев 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 последипломного образования» МЗ РФ

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

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

Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного 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 последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

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

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

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, 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

Русakov 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 последипломного образования

Шестакова М.В., академик 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., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

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

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Редакционная коллегия: Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Папилов, Светлана Шведова

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

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 25 мая 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

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

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно 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!

В данном выпуске изложены современные данные о патогенезе, диагностике и лечении основных неврологических заболеваний. Значительную часть выпуска составляют работы, посвященные ревматологическим заболеваниям.

Профилактика инсульта у больных с фибрилляцией предсердий представляет одно из наиболее актуальных направлений современной неврологии. Сложная ситуация возникает в случае развития геморрагических осложнений, поскольку, с одной стороны, необходимо продолжение антикоагулянтной терапии, с другой стороны, она связана с высоким риском повторных кровоизлияний, способных привести к смерти пациента. В настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации по ведению пациентов, перенесших геморрагический инсульт. В этой связи особый интерес представляет статья М.А. Кулагина с соавт., в которой анализируются все за и против антикоагулянтной терапии, обсуждаются оптимальные сроки возобновления антикоагулянтной терапии у пациентов, перенесших геморрагический инсульт.

В нашей стране редко диагностируется болезнь Альцгеймера, большинство пациентов с этим заболеванием обычно наблюдаются с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга» и не получают адекватного лечения. Поэтому особый интерес представляют статьи Н.Н. Коберской и И.С. Преображенской, в которых представлены современные данные о критериях диагноза, терапии при болезни Альцгеймера. В настоящее время обсуждается возможность диагностики болезни Альцгеймера на ранней стадии (до развития деменции), что открывает несомненные перспективы по совершенствованию врачебной тактики.

Заслуживает внимания статья председателя Российского общества по головной боли Г.Р. Табеевой, посвященная взаимоотношениям мигрени и цереброваскулярных заболеваний. В нашей стране, к сожалению, значительная часть пациентов с мигренью ошибочно имеют диагноз хронического цереброваскулярного заболевания, не получают при этом эффективного лечения по купированию приступов и профилактике мигрени.

Несомненный интерес у неврологов вызовет статья Е.В. Поповой, в которой рассматриваются возможности моноклональной терапии при рассеянном склерозе.

В данном выпуске неврологи, ревматологи, терапевты и врачи общей практики 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

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

**КОЛЛЕКТИВ КАФЕДРЫ НЕРВНЫХ
БОЛЕЗНЕЙ И НЕЙРОХИРУРГИИ
ПЕРВОГО МГМУ им. И.М. СЕЧЕНОВА,
РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»
ПОЗДРАВЛЯЕТ С 60-ЛЕТИЕМ
ВЛАДИМИРА АНАТОЛЬЕВИЧА
ПАРФЕНОВА, ЗАВЕДУЮЩЕГО
КАФЕДРОЙ, ПРОФЕССОРА,
ДИРЕКТОРА КЛИНИКИ НЕРВНЫХ
БОЛЕЗНЕЙ им. А.Я. КОЖЕВНИКОВА,
ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА
«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ.
НЕВРОЛОГИЯ/РЕВМАТОЛОГИЯ».**

В 1980 г. В.А. Парфенов окончил с отличием лечебный факультет Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, затем – клиническую ординатуру и аспирантуру на кафедре нервных болезней того же института. В 1986 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Функциональное состояние спинальных центров у больных с острым нарушением мозгового кровообращения», а в 1993 г. – докторскую диссертацию на тему «Нарушения гемодинамики при цереброваскулярных заболеваниях и пути их коррекции».

В профессиональной и общественной деятельности Владимир Анатольевич зарекомендовал себя как выдающийся ученый, талантливый педагог и прекрасный клиницист, который пользуется заслуженным и неизменным уважением среди своих коллег и учеников.

Научная работа В.А. Парфенова посвящена сосудистым заболеваниям головного мозга, профилактике ишемического инсульта, когнитивным нарушениям, головокружению, головной боли и неспецифическим болям в спине. Под руководством профессора В.А. Парфенова подготовлено 12 кандидатских и 2 докторские диссертации.

Владимир Анатольевич является автором более 350 научных и педагогических трудов, в том числе автором и соавтором ряда руководств и монографий по нервным болезням: «Головная боль» (2000), «Неврология в общемедицинской практике» (2001), «Артериальная гипертония и церебральный инсульт» (2001), «Ишемический инсульт» (2012), «Когнитивные расстройства» (2014), «Боль в нижней части спины: мифы и реальность» (2016), «Справочник по нервным болезням» (2016). Является соавтором учебников для студентов «Нервные болезни. Общая и частная неврология» и «Тесты и задачи по общей и частной неврологии» (2014).

В своих научных трудах и клинической работе Владимир Анатольевич последовательно внедряет в российскую практику современные международные стандарты классификации, диагностики, дифференциальной диагностики и передовые подходы к ведению пациентов с наиболее актуальными и распространенными неврологическими заболеваниями. Под его руководством в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова новое развитие получили немедикаментозные методы лечения, включая психологическую коррекцию и поведенческую терапию, при таких частых патологических состояниях, как головная боль, боли в спине, головокружение, когнитивные расстройства и др.

В.А. Парфенов награжден знаком «Отличник здравоохранения», грамотой Министерства здравоохранения РФ, благодарностью ректора Первого МГМУ.

Является членом ВАК, членом правления Всероссийского общества неврологов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, членом Европейской академии неврологии (платформа «общая неврология»).

В.А. Парфенов ведет активную редакционную деятельность. Он главный редактор журнала «Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика», заместитель главного редактора «Неврологического журнала», главный редактор тематического номера «Неврология/ревматология» журнала «Медицинский совет», член редакционной коллегии «Журнала неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», журналов «Атеротромбоз», «Нервные болезни» и «Клиническая геронтология».

Желаем Владимиру Анатольевичу новых научных достижений и долгих лет активной плодотворной жизни.

**Коллектив кафедры нервных болезней и нейрохирургии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
редакция журнала «Медицинский совет»**

Организаторы:

- Министерство здравоохранения РФ,
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России,
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ),
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ),
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ),
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ),
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»,
- при участии Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (AAGL) и Европейской ассоциации по гинекологической эндоскопии (ESGE).



XXX Юбилейный международный конгресс с курсом эндоскопии

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

6–9 июня, 2017

Москва,
ул. Академика Опарина, д. 4,
ФГБУ «НЦАГИП им. академика
В.И. Кулакова» Минздрава России

Руководители конгресса:

Адамян Л.В., академик РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НЦАГИП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов

Сухих Г.Т., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НЦАГИП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, зав. кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова

Конгресс посвящен современным аспектам использования новейших технологий в гинекологии, в том числе возможностям диагностики и коррекции гинекологической патологии (миомы матки, опухолей и опухолевидных образований придатков, эндометриоза, стрессового недержания мочи, пороков развития гениталий, бесплодия, сочетанной гинекологической и экстрагенитальной патологии), эндоскопии в сферах реконструктивной хирургии, репродуктологии, акушерства, фетальной хирургии, тазовой хирургии и онкогинекологии, альтернативным высокотехнологичным методикам диагностики и лечения женских болезней.

Международный конгресс проводится совместно с ведущими учеными, признанными авторитетами современной гинекологии России, СНГ, ближнего и дальнего зарубежья, в том числе при участии ведущих гинекологов-эндоскопистов мира: J. Hamou (France), D. V. Valsky (Israel), A. Wattiez (France), S. Gordts (Belgium), Y. Deprest (Belgium), O. Donnez (Belgium), G. Keckstein (Austria), Ph. Koninckx (Belgium), M. Kopjar (Croatia), D. Querleu (France), M. Malzoni (Italy), Sh. Puntambekar (India), A. Setubal (Portugal), M. Telang (India), R. Tozzi (Great Britain), A. Ussia (Italy), V. Cela (Italy) и др.

Специальное внимание будет уделено тактике и альтернативным технологиям лечения миомы матки (в том числе, с использованием улипристала ацетата), диагностике и лечению распространенных и осложненных форм инфильтративного эндометриоза с вовлечением тазовых органов, современным подходам к онкогинекологическим заболеваниям у больных репродуктивного возраста.

На конгрессе пройдут интерактивные видеотрансляции, будут продемонстрированы инновационные методики реконструктивно-пластических операций на органах репродуктивной системы с использованием новых технологий в лапароскопии и гистероскопии, различных полимерных материалов и протезов.

Во время конгресса будет проводиться распространение медицинской литературы и видеoinформации, традиционно будет работать выставка ведущих фирм, производящих хирургическое оборудование, лекарственные препараты и вспомогательные материалы, используемые в гинекологии.

Планируется издание материалов конгресса. Оргкомитет с удовольствием рассмотрит возможность публикации Ваших тезисов или статей. Слушателям конгресса выдается международный диплом-сертификат на русском и английском языках.

Регистрация делегатов

Сизова Мария
reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
моб. +7 (929) 646-51-66

Участие в выставке

Терен Виолетта
teren@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 106)
моб. +7 (926) 611-23-75

Бронирование гостиниц

Курчатова Ксения
hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 105)
моб. +7 (926) 095-29-02

Оргкомитет Конгресса

endogyn@mail.ru
тел.: +7 (495) 438-94-00,
+7 (495) 438-77-83



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru

Более подробная информация и регистрация на сайте www.mediexpo.ru

А.М. КУЛАГИНА, А.В. ЗОРИНА, О.И. ВИНОГРАДОВ, д.м.н.
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ:

ПОДХОДЫ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. ФП ассоциируется с увеличением частоты госпитализаций, смертности, развития инсульта, сердечной недостаточности. Основой профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ФП являются пероральные антикоагулянты. Однако использование антикоагулянтов повышает риск развития внутримозговых гематом. Особую группу больных, перенесших геморрагический инсульт, составляют пациенты с ФП. Данной категории больных, с одной стороны, показана антикоагулянтная терапия в связи с высоким риском развития тромбозомболических осложнений, с другой стороны, она противопоказана в связи с развитием геморрагического инсульта. Оптимальный режим антитромботической терапии до конца остается неизвестным. Обсуждаются современные подходы к терапии ФП у больных, перенесших геморрагический инсульт.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, внутримозговая гематома, пероральные антикоагулянты, ишемический инсульт.

A.M. KULAGINA, A.V. ZORINA, O.I. VINOGRADOV, MD

National Pirogov Centre of Therapy and Surgery, National Center of Cerebrovascular Disorders, Moscow, Russia

ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC STROKE: APPROACHES TO ANTICOAGULANT THERAPY

The atrial fibrillation (AF) is the most common disturbance of cardiac rhythm. The AF is associated with an increase in the rate of hospitalization, mortality, stroke development, heart failure. Oral anticoagulants are the basis for prevention of cardiovascular complications in the AF patients. However, the use of anticoagulants increases the risk of intracerebral hematoma. A special group of patients with hemorrhagic strokes are AF patients. Anticoagulant therapy is indicated for this category of patients, on the one hand, due to high risk of development of thromboembolic complications, on the other hand, it is contraindicated in connection with the development of hemorrhagic stroke. The optimum mode of antithrombotic therapy remains unknown. Current approaches to the AF therapy for patients with hemorrhagic stroke are being discussed.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, intracerebral hematoma, oral anticoagulants, ischemic stroke.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2%. Этот показатель неуклонно растет и, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [1, 2]. ФП может долго оставаться недиагностированной (бессимптомная ФП) [3], а многие больные с ФП никогда не госпитализируются в стационар [4]. Соответственно, истинная распространенность ФП в общей популяции, скорее всего, приближается к 2% [3].

Распространенность ФП увеличивается с возрастом: от <0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте старше 80 лет [1, 2, 5–7]. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин. Риск развития ФП на протяжении жизни составляет около 25% в возрасте после 40 лет [8].

ФП ассоциируется с увеличением частоты госпитализаций, смертности, развития инсульта, сердечной недостаточности, снижением переносимости физической нагрузки, ухудшением качества жизни и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Смертность у больных с ФП увеличивается вдвое независимо от наличия других факто-

ров риска [9]. ФП является причиной примерно каждого пятого инсульта. ФП увеличивает риск развития инсульта вне зависимости от ее формы [10]. Инсульт при ФП часто протекает тяжело и приводит к стойкой инвалидизации.

Основой профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ФП является применение пероральных антикоагулянтов. Однако использование антикоагулянтов повышает риск развития внутримозговых гематом.

Геморрагический инсульт (нетравматическое внутримозговое кровоизлияние) – крайне тяжелое, часто инвалидизирующее заболевание. Внутримозговые кровоизлияния составляют 10–15% первичных инсультов. Летальность в течение первых 3 суток у больных внутримозговым кровоизлиянием составляет около 40%. Среди выживших пациентов только 20% восстанавливаются и возвращаются к прежней жизни, а 80% остаются инвалидами с выраженным стойким неврологическим дефицитом. Смертность в течение года после инсульта составляет 50–65% в зависимости от локализации и размеров кровоизлияния [11, 12].

Особую группу больных среди выживших после геморрагического инсульта составляют пациенты с ФП.

С одной стороны, данной категории больных показана антикоагулянтная терапия, так как ее отсутствие сопряжено с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, в первую очередь ишемического инсульта, а с другой стороны, внутримозговая гематома является абсолютным противопоказанием для такой терапии.

Оптимальные подходы к антитромботической терапии у больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние, до конца остаются неизвестными.

Для выбора режима антикоагулянтной терапии у данной категории больных необходимо определить цели такой терапии.

Цели антитромботической терапии у больных геморрагическим инсультом:

- I. Профилактика флеботромбоза и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).
- II. Профилактика ишемического инсульта/системной эмболии.

ПРОФИЛАКТИКА ФЛЕБОТРОМБОЗА И ТЭЛА

Первой целью при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с нетравматической внутримозговой гематомой является профилактика флеботромбоза и ТЭЛА на фоне вынужденной иммобилизации из-за выраженности неврологического дефицита.

Частота развития флеботромбоза глубоких вен нижних конечностей у иммобилизованных больных может достигать 50%, а ТЭЛА является основной причиной летальных исходов в течение первых 30 дней [16].

Наиболее распространенным подходом профилактики флеботромбоза у обездвиженных больных в рутинной клинической практике является назначение компрессионного трикотажа или эластичного бинтования нижних конечностей. Однако проведенные исследования продемонстрировали неэффективность данной методики. Два рандомизированных контролируемых исследования, включивших в общей сложности 2 651 пациента, оценивали эффект от компрессионного трикотажа [17, 18].

Внутримозговые кровоизлияния составляют 10–15% первичных инсультов. Летальность в течение первых 3 суток у больных внутримозговым кровоизлиянием составляет около 40%. Среди выживших пациентов только 20% восстанавливаются и возвращаются к прежней жизни, а 80% остаются инвалидами с выраженным стойким неврологическим дефицитом

Объединенные результаты исследований свидетельствуют, что риск смерти при назначении компрессионного трикотажа сопоставим с его отсутствием (ОШ 1,11; 95% ДИ 0,88–1,42). Компрессионный трикотаж также не предотвращает развитие флеботромбоза (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,63–1,29) и ТЭЛА (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,33–1,31) у обездвиженных пациентов [18].

Lacut K. убедительно продемонстрировал, что использование перемежающейся пневмокомпрессии позволило снизить частоту флеботромбоза у иммобилизованных пациентов с внутримозговым кровоизлиянием в 3 раза по сравнению с использованием компрессионного трикотажа [19]. В исследование было включено 133 пациента с внутримозговым кровоизлиянием. Частота развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) на 10-е сутки в группе, где использовался компрессионный трикотаж, была 15,9%, а в группе, где использовалась перемежающаяся пневмокомпрессия, – 4,7% (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,08–1,00). Применение перемежающейся пневмокомпрессии оценивалось в 11 исследованиях, включивших в общей сложности 1 318 пациентов [20–30]. Установлено, что ее использование позволило уменьшить частоту развития тромбоза глубоких вен с 25 до 7,9% (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,24–0,42).

Фибрилляция предсердий увеличивает риск развития инсульта вне зависимости от ее формы и является причиной примерно каждого пятого инсульта

Хорошо известно, что золотым стандартом профилактики флеботромбоза у обездвиженных больных является назначение парентеральных антикоагулянтов в профилактических дозах. Актуален вопрос: когда после внутримозговой гематомы можно назначить антикоагулянты? А. Воеег с соавт. провел исследование [31], в котором 3 группам пациентов назначался подкожно гепарин на 10-е, 4-е и 2-е сутки после развития внутримозговой гематомы. У пациентов, которым назначали гепарин подкожно на 2-е сутки после развития перенесенного геморрагического инсульта, отмечалась низкая частота ТЭЛА, низкая смертность, а повторные кровотечения оставались редким событием.

В настоящее время существуют следующие рекомендации по профилактике флеботромбоза у обездвиженных пациентов, перенесших геморрагический инсульт:

1. Использование перемежающейся пневмокомпрессии для профилактики тромбоэмболии необходимо с первого дня госпитализации [33].
2. Профилактические дозы низкомолекулярного гепарина или нефракционированного гепарина могут быть назначены больному геморрагическим инсультом и гемиплегией на 3–4-е сутки от начала заболевания [31, 32].

ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА/СИСТЕМНОЙ ЭМБОЛИИ

Второй целью при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с ФП, перенесших внутримозговое кровоизлияние, является профилактика ишемического инсульта и системной эмболии.

Решение о проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП во многом зависит от баланса между ожидаемым снижением риска развития ишемического инсульта на фоне применения оральных антикоагулянтов

(ОАК) и повышением риска развития внутричерепного кровоизлияния. Растет частота случаев внутримозговых кровоизлияний, связанных с приемом ОАК. Это обусловлено преимущественно тем, что ОАК все чаще назначают пациентам с ФП, поскольку их применение сопряжено со снижением риска инсульта, системной тромбоэмболии и летальности [34, 35]. Наиболее изученными (и чаще всего используемыми в реальной клинической практике) препаратами группы ОАК являются антагонисты витамина К (АВК), к которым относится прежде всего варфарин. В 12–14% случаев внутримозговая гематома возникает как осложнение терапии АВК [36, 37].

Внутримозговая гематома ежегодно развивается у 0,2–0,5% пациентов с неклапанной ФП, принимающих новые ОАК (НОАК). При этом 30-дневная летальность у пациентов с НОАК-ассоциированными внутримозговыми кровоизлияниями сопоставима с таковой при варфарин-ассоциированных внутримозговых гематомах [40]. Развитие внутримозгового кровоизлияния у пациентов, находящихся на терапии ОАК (АВК или НОАК), сопряжено с плохим прогнозом и высокими показателями летальности и инвалидизации [41]. Вместе с тем пациенты с ФП, выжившие после внутримозгового кровоизлияния, остаются в группе высокого риска последующих ишемических инсультов (ИИ) [41–43]. Однако опубликовано лишь небольшое количество проспективных популяционных исследований, посвященных оценке риска повторных внутримозговых кровоизлияний и летальности у пациентов, возобновивших терапию ОАК, поэтому вопрос об эффективности и безопасности назначения ОАК после перенесенного внутримозгового кровоизлияния в настоящее время остается открытым [44–47].

В 2015 г. в журнале *Circulation* были опубликованы данные когортного исследования (датский регистр), в которое были включены пациенты с внутримозговой гематомой и наличием показаний для антикоагулянтной терапии [41].

Первой целью при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с внутримозговой гематомой является профилактика флботромбоза и ТЭЛА на фоне вынужденной иммобилизации из-за выраженности неврологического дефицита

В исследование были включены 1 752 пациента с ФП, перенесшие геморрагический инсульт. Доля пациентов, принимавших антагонисты витамина К (АВК), составила 65%, доля пациентов, принимавших комбинацию АВК с антиагрегантной терапией, – 33%, доля пациентов, принимавших НОАК, составила 2%, и <1% пациентов получали комбинированную терапию НОАК + антиагрегантная терапия. Средний риск развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 3,9; средний риск развития кровотечения по шкале HAS-BLED – 3,2.

Больные были разделены на 3 группы: первая группа – пациенты, которые перенесли внутримозговую гема-

тому и имели показания для антикоагулянтной терапии, но она не была назначена врачом; вторая группа – больные, которые перенесли внутримозговую гематому и имели показания для антикоагулянтной терапии, но получали антитромбоцитарную терапию; третья группа – больные, которые перенесли геморрагический инсульт, имели показания для антикоагулянтной терапии и им были назначены антикоагулянты. Оказалось, что частота ишемического инсульта, системной эмболии и смертности от всех причин была практически в 2 раза ниже в группе больных, которым возобновили терапию антикоагулянтами, по сравнению с группой больных, которым такую не назначили (13,6 и 27,3 соответственно, ОШ 0,55; 95% ДИ 0,39–0,78) или назначили антиагрегантную терапию (25,7, ОШ 0,87; 95% ДИ 0,67–1,14). Возобновление антикоагулянтной терапии ассоциировалось с увеличением частоты выживаемости пациентов в течение 5 лет. Очень интересные результаты были получены в группе больных, которым назначили аспирин. Оказалось, что применение аспирина у больных, которым показана антикоагулянтная терапия, абсолютно не обосновано, поскольку частота ишемического инсульта, системной эмболии и смертности от всех причин была сопоставима с частотой этих показателей в группе больных, которые не получали антитромботическую терапию. Частота развития ишемического инсульта, системной эмболии за 1 год наблюдения составила 5,3 у больных, которые принимали ОАК, по сравнению с 10,4 у больных, которые не принимали антитромботическую терапию (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,33–1,03), и 10,3 у больных, которые принимали антитромбоцитарную терапию (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,65–1,49). Частота развития смерти от всех причин составила 9,7 у больных, которые принимали ОАК, по сравнению с 19,1 у больных, которые не принимали антитромботическую терапию (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,37–0,82), и 19,5 у больных, которые принимали антиагрегантную терапию (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,67–1,21). Что же касается профиля безопасности, то он был благоприятен в группе больных, которым возобновили терапию антикоагулянтами. Так, частота повторных внутримозговых кровоизлияний в течение 1 года наблюдения не отличалась в группе больных, которые вновь начали принимать антикоагулянты, по сравнению с пациентами, которым не назначалась антитромботическая терапия (8,6 и 8,0 соответственно) (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,56–1,49). Схожие данные были получены и по частоте экстракраниальных кровоизлияний – 1,5 у больных, которые принимали ОАК, по сравнению с 1,5 у больных, которые не принимали антитромботическую терапию (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,30–2,76), и 2,6 у больных, которые принимали антитромбоцитарную терапию (ОШ 1,57; 95% ДИ 0,62–3,92).

Вывод, сделанный исследователями: терапия ОАК у больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние, ассоциируется со снижением частоты ишемических инсультов и летальности, что позволяет рекомендовать назначение ОАК таким пациентам тогда, когда это возможно. Таким образом, если пероральные антикоагулянты показаны пациенту, перенесшему внутримозговую гематому, их нужно назначать [41].

Крайне важно определиться со сроками назначения или рестарта антикоагулянтной терапии у пациентов с внутримозговой гематомой и ФП. В ранее упомянутом датском когортном исследовании обозначено среднее время возобновления терапии антикоагулянтами – 34-е сутки после внутримозгового кровоизлияния. Однако авторы подчеркивают, что нужны дополнительные исследования для дальнейшего изучения этого вопроса. Исследования должны учитывать такие факторы, увеличивающие риск внутримозгового кровоизлияния, как лобарная локализация гематомы, пожилой возраст, артериальная гипертензия, диализ, лейкоареоз и наличие микрокровоизлияний по данным МРТ в режиме T2* [48, 49].

Второй целью при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий после внутримозговой гематомы является профилактика ишемического инсульта и системной эмболии

В рекомендациях Американской ассоциации инсульта отмечено следующее:

■ Решение о начале антитромботической терапии у больных геморрагическим инсультом на фоне приема антитромботических препаратов необходимо принимать, взвесив риск возникновения артериальной или венозной

тромбоэмболии, риск повторного кровоизлияния и оценив статус пациента; такое решение необходимо принимать индивидуально для каждого больного.

■ К сожалению, современный уровень знаний не позволяет достоверно определить оптимальное время рестарта антикоагулянтов у больных, которые перенесли внутричерепное кровоизлияние. Для большинства больных, однако, необходимо воздержаться от такой терапии на одну неделю или дольше от дебюта кровоизлияния [49].

Безусловно, необходимы дополнительные рандомизированные исследования, которые будут учитывать те факторы, о которых было сказано выше. До настоящего времени таких исследований не проводилось. Мнение большинства мировых экспертов относительно возобновления терапии антикоагулянтами сводится к следующему: если больной перенес геморрагический инсульт и ему показаны пероральные антикоагулянты, старт терапии необходимо начать спустя 6–8 недель от дебюта внутримозговой гематомы [50].

После принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии важно определиться в выборе перорального антикоагулянта для пациента. Существует 5 вариантов назначения пероральной антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий: антагонисты витамина К, дабигатран в дозе 150 мг 2 р/день, дабигатран в дозе 110 мг 2 р/день, ривароксабан 20 (15) мг 1 р/день или апиксабан 5 (2,5) мг 2 р/день. Выбор антикоагулянта и режима терапии определяется по результа-

Профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

ЭФФЕКТИВНОСТЬ – снижение риска инсульта/ СИСТЕМНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ по сравнению с варфарином*	БЕЗОПАСНОСТЬ – меньше риск БОЛЬШИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ по сравнению с варфарином*
---	--

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта / системных тромбозов в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений*

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности*

Торговое название: Эликвис®, МНН: аликсaban. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аликсабана. **Показания к применению:** — профилактика венозных тромбозов и у пациентов после планового эндропрофилирования разобщенного или коленного сустава; — профилактика инсульта и системных тромбоэмболий у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска ТГВА, как минимум один из которых является транзитной ишемической атакой в анамнезе, возраст ≥ 75 лет и стеноз артериальной гипертензии, сахарный диабет, сопровождающийся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с трепетанием умеренно выраженным митральным стенозом или искусственным клапанами сердца; — лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЛА) и также профилактика рецидивов ТГВ и ТЛА. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Клинически значимое кровоотечение. При состоянии, характеризующемся повышенным риском кровоотечения, включая при приобретенных нарушениях свертываемости крови; обострения язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; бактериальном эндокардите; тромбоцитопении; тромбоцитопатии; геморрагическом инсульте в анамнезе; недавнем перенесенном оперативном вмешательстве на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; при тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии. Тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечения. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие.** Часто: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальные), кровоотечение на месте инъекций, гипонатриемия, гипернатриемия, кровянистые в выделениях из глазного яблока, темнота, тошнота. Первичные все побочные эффекты представлены в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы.** Попасть Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести в воде, водной эмульсии, йогуртом, яблочном соке или пюре и немедленно принять внутрь. Качество альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе дextrose и немедленно ввести внутривенно с помощью инфузионной системы через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченной таблетке сохраняет стабильность в воде, водной эмульсии, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст ≥ 80 лет и старше, масса тела 60 кг и меньше или концентрация креатинина в плазме крови ≤ 1,5 мг/дл (1,33 ммоль/л). У пациентов после планового эндортотомического разобщения или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндортотомическое разобщение сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЛЖ). По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЛЖ). По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЛЖ. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП - 002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Дата версий: 30.11.2016.

Медицинские работники просят сообщать о любых неблагоприятных явлениях в службу фармаконадзора компании Pfizer.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС® от 30.11.2016 г. Z. Granger C.B. et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992.

* Статистически значимо по сравнению с варфарином.

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10.
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300.

PR-ELI-RUS-0055 25.01.2017

там оценки риска развития ишемического инсульта (шкала CHA2DS2-VASc), риска развития кровотечения (шкала HAS-BLED) и оценки почечной функции (расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофт – Голт). Эффективность и безопасность всех прямых пероральных антикоагулянтов сравнивались с варфарином в крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях. В то же время сравнительных исследований прямых пероральных антикоагулянтов друг с другом не проводилось. Необходимо также отметить, что ни в одно из исследований, посвященных НОАК, не были включены пациенты, перенесшие геморрагический инсульт [51, 52].

Данные доказательной медицины свидетельствуют, что все прямые пероральные антикоагулянты достоверно не хуже варфарина снижают риск инсульта и системных эмболий. Достоверно лучше варфарина снижает риск инсульта и системных эмболий дабигатран в дозе 150 мг 2 р/день и апиксабан [39, 40]. Геморрагических инсультов было меньше при использовании всех прямых пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином.

Терапия пероральными антикоагулянтами у больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние, ассоциируется со снижением частоты ишемических инсультов и летальности, что позволяет рекомендовать назначение пероральных антикоагулянтов таким пациентам тогда, когда это возможно

Ишемических инсультов было меньше при приеме дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/день. Смертность от всех причин была ниже только на фоне терапии апиксабаном по сравнению с варфарином [38]. Таким образом, наибольшей эффективностью обладают два препарата – дабигатран в дозе 150 мг 2 р/день и апиксабан 5 мг 2 р/день. Что касается безопасности терапии, то больших кровотечений было меньше при приеме дабигатрана в дозе

110 мг 2 р/день и апиксабана. На фоне терапии дабигатраном 150 мг и ривароксабаном частота больших кровотечений была сопоставима с группой пациентов, принимавших

Апиксабан – единственный из прямых пероральных антикоагулянтов, который продемонстрировал одновременно и большую эффективность, и большую безопасность, чем варфарин

варфарин [39]. Частота желудочно-кишечных кровотечений увеличивалась на высокой дозе дабигатрана (150 мг 2 р/день) и на ривароксабане [39, 40]. Этого не отмечалось при приеме низкой дозы дабигатрана (110 мг два раза в день) и апиксабана. Таким образом, единственным из прямых пероральных антикоагулянтов, который продемонстрировал одновременно и большую эффективность, и большую безопасность, чем варфарин, является апиксабан [35, 39, 40].

Таким образом, необходимость назначения антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий и внутримозговой гематомой не вызывает сомнений. Назначение антикоагулянтной терапии пациентам с внутримозговой гематомой и фибрилляцией предсердий требует от врача продуманного и взвешенного подхода с учетом оценки риска геморрагических и тромбоэмболических осложнений в каждом индивидуальном случае. Однако в настоящее время недостаточно данных для определения оптимальных сроков для начала или возобновления антикоагулянтной терапии, что определяет необходимость в проведении дополнительных рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности использования антикоагулянтной терапии у больных после геморрагического инсульта. Кроме того, важно оценить эффективность механических окклюдеров ушка левого предсердия у данной категории больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/ Paisley study. *Heart*, 2001, 86: 516–521.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001, 285: 2370–2375.
3. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*, 2007, 28: 2803–2817.
4. Lip GY, Golding DJ, Nazir M et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract*, 1997, 47: 285–289.
5. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 2006, 114: 119–125.
6. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 2006, 27: 949–953.
7. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*, 2009, 104: 1534–1539.
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004, 110: 1042–1046.
9. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year fol-

- low-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med*, 2002, 113: 359–364.
10. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 2010, 31: 967–975.
11. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khoury J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1997, 28: 1–5.
12. Fan JS, Huang HH, Chen YC, Yen DH, Kao WF, Huang MS, Huang CI, Lee CH. Emergency department neurologic deterioration in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence, predictors, and prognostic significance. *Acad Emerg Med*, 2012, 19: 133–138. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01285.
13. Arima H, Tzourio C, Butcher K, Anderson C, Boussier MG, Lees KR, Reid JL, Omai T, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J, PROGRESS Collaborative Group. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial. *Stroke*, 2006, 37: 1497–1502.
14. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJ. Longterm prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2002, 59: 205–209.
15. Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayed-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78: 836–840. doi: 10.1136/jnnp.2006.106500.
16. Bounds JV, Wiebers DO, Whisnant JP & Okazaki H (). Mechanisms and timing of deaths from cerebral infarction. *Stroke*, 1981, 12(4): 474–477.
17. Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 2000, 93: 359–64.
18. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 373: 1958–65.
19. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteni A, Renault A, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2005, 65: 865–9.
20. Borow M, Goldson H. Postoperative venous thrombosis. Evaluation of five methods of treatment. *Am J Surg*, 1981, 141: 245–51.
21. Sabri S, Roberts VC, Cotton LT. Prevention of early postoperative deep vein thrombosis by intermittent compression of the leg during surgery. *Br Med J*, 1971, 4: 394–6.
22. Hills NH, Pflug JJ, Jeyasingh K, Boardman L, Calnan JS. Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf. *Br Med J*, 1972, 1: 131–5.
23. Roberts VC, Cotton LT. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with malignant disease. *Br Med J*, 1974, 1: 358–60.
24. Clark WB, MacGregor AB, Prescott RJ, Ruckley CV. Pneumatic compression of the calf and postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*, 1974, 2: 5–7.
25. Turpie AG, Gallus A, Beattie WS, Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology*, 1977, 27: 435–8.
26. Coe NP, Collins RE, Klein LA, Bettmann MA, Skillman JJ, Shapiro RM et al. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery*, 1978, 83: 230–4.
27. Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, Goldstein BS, Shapiro RM, Zervas NT et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery*, 1978, 83: 354–8.
28. Turpie AG, Delmore T, Hirsh J, Hull R, Genton E, Hiscoe C et al. Prevention of venous thrombosis by intermittent sequential calf compression in patients with intracranial disease. *Thromb Res*, 1979, 15: 611–6.
29. Butson AR. Intermittent pneumatic calf compression for prevention of deep venous thrombosis in general abdominal surgery. *Am J Surg*, 1981, 142: 525–7.
30. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Hinshaw WM, Coleman RE, Creasman WT. Prevention of postoperative venous thromboembolism by external pneumatic calf compression in patients with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol*, 1984, 63: 92–8.
31. Boer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1991, 54: 466–7.
32. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M, Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, M. Mayberg, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*, 2007, 38(6): 1–23.
33. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2015.
34. Hart RG. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007 Jun, 19, 146(12): 857–67.
35. Ruff CT. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A metaanalysis of randomised trials. *Lancet*, 2014 Mar, 15, 383(9921): 955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4.
36. Chiang CE. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. *Thromb Haemost*, 2014 May, 111(5): 789–97. doi: 10.1160/TH13-11-0948. Epub 2014 Feb 6.
37. Radberg JA. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke*, 1991 May, 22(5): 571–6.
38. Granger CB. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011 Sep, 15, 365(11): 981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
39. Chan NC. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions. *Thromb Haemost.*, 2014 May 5, 111(5): 798–807. doi: 10.1160/TH13-11-0918. Epub 2014 Feb 20.
40. Hankey GJ. Intracranial hemorrhage and novel anticoagulants for atrial fibrillation: what have we learned? *Curr Cardiol Rep*, 2014 May, 16(5): 480. doi: 10.1007/s11886-014-0480-9.
41. Nielsen PB. Restarting anticoagulant treatment after intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality and bleeding: a Nationwide Cohort Study. *Circulation*, 2015, Aug 11, 132(6): 517–25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735. Epub 2015 Jun 9.
42. Friberg L. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 2012 Jun, 33(12): 1500–10. doi: 10.1093/eurheartj/ehr488. Epub 2012 Jan 13.
43. Nielsen PB. Intracranial haemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Chest*, 2015, Jun, 147(6): 1651–8. doi: 10.1378/chest.14-2099.
44. Flynn R. Systematic review of observational research studying the long-term use of antithrombotic medicines following intracerebral hemorrhage. *Cardiovasc Ther*, 2010 Jun, 28(3): 177–84. doi: 10.1111/j.1755-5922.2009.00118.x. Epub 2010 Mar 7.
45. Flynn R. Antithrombotic medicines following intracerebral haemorrhage: where's the evidence? *Ther Adv Drug Saf*, 2011 Oct, 2(5): 205–11. doi: 10.1177/2042098611415457.
46. Majeed A. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke*, 2010 Dec, 41(12): 2860–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.593087. Epub 2010 Oct 28.
47. Marsh EB. Brain hemorrhage: restarting anticoagulation after intracranial hemorrhage. *Nat Rev Neurol*, 2011 Mar, 7(3): 130–2. doi: 10.1038/nrneuro.2011.6. Epub 2011 Feb 8.
48. Hankey GJ. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke*, 2014 Jul, 9(5): 627–32. doi: 10.1111/ijls.12295. Epub 2014 Jun 2.
49. Hemphill JC. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2015, Jul, 46(7): 2032–60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069. Epub 2015 May 28.
50. Heidbuchel H. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015 Oct, 17(10): 1467–507. doi: 10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31.
51. Lip GY. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*, 2010 Dec, 41(12): 2731–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.590257. Epub 2010 Oct 21.
52. Ntaios G. CHADS2, CHA2DS2-VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology*, 2013 Mar 12, 80(11): 1009–17. doi: 10.1212/WNL.0b013e318287281b. Epub 2013 Feb 13.

Н.В. ПИЗОВА, д.м.н., профессор, Н.А. ПИЗОВ
Ярославский государственный медицинский университет

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Статья посвящена роли гомоцистеина в организме человека. Аминокислота гомоцистеин является продуктом деметилирования метионина. При повышении уровня гомоцистеина он повреждает тканевые структуры артерий, инициируя высвобождение цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления. Его накопление приводит к разрыхлению стенок артерий, образованию локальных дефектов в эндотелии, что, в свою очередь, ведет к оседанию на сосудистую стенку холестерина и кальция. Гипергомоцистеинемия как следствие нарушенного метаболизма гомоцистеина считается независимым фактором риска развития инсульта у человека. Показана роль нейропротективной терапии в прерывании или замедлении последовательности повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение головного мозга.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, ишемический инсульт, нейропротекция.

N.V. PIZOVA, MD, Prof., N.A. PIZOV
Yaroslavl State Medical University
HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ISCHEMIC STROKE

The article deals with the role of homocysteine in the human body. The amino acid homocysteine is a product of methionine demethylation. When the level of homocysteine increases, it damages the tissue structures of the arteries, initiating the release of cytokine, cyclins and other mediators of the inflammation. Its accumulation results in the loosening of arterial walls, formation of local defects in endothelium, which in turn leads to deposition on the cardiovascular wall of cholesterol and calcium. Hyperhomocysteinemia as a consequence of disturbed homocysteine metabolism is considered an independent factor in the risk of human stroke. The role of neuroprotective therapy in interrupting or decelerating the sequence of damaging biochemical and molecular processes capable of causing irreversible coronary damage to the brain is demonstrated.

Keywords: homocysteine, hyperhomocysteinemia, ischemic stroke, neuroprotection.

Особый интерес исследователей вот уже около половины века привлекает аминокислота гомоцистеин (ГЦ), которая является продуктом деметилирования метионина. ГЦ представляет собой серосодержащую аминокислоту, синтезируемую эндогенно из метионина [1]. Обмен ГЦ основан на двух биохимических константах – реметилировании и трансульфировании, именно баланс между этими механизмами и определяет его уровень [1, 2]. Для функционирования обоих путей необходима достаточная концентрация витаминов В1, В6, В12 и фолиевой кислоты, которые выступают как коферменты в реакциях реметилирования и трансульфирования [1–3]. В плазме крови свободный (восстановленный) ГЦ присутствует в небольших количествах (1–2%). Примерно 20% находится в окисленном состоянии, преимущественно в виде смешанного дисульфида цистеинил гомоцистеина и гомоцистина. Около 80% ГЦ связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином, образуя дисульфидную связь с цистеином.

Метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) является ключевым ферментом, участвующим в метаболизме ГЦ в плазме, катализируя превращение 5-, 10-метилтетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат [4]. ГЦ является важным промежуточным звеном в метаболизме метионина и вызывает чрезмерное производство активных форм кислорода [5, 6]. Во время стресса уровни активных форм кислорода могут быть резко увеличены, что приводит к повреждению клеточных структур. Например, повышенный уровень ГЦ может индуцировать клеточный апоптоз [7]. Показано, что

повышение уровня ГЦ плазмы ассоциируется с увеличением риска ишемического инсульта (ИИ) [8, 9]. Ген МТГФР локализован на хромосоме 1 р36.3, и на сегодняшний день в идентифицированном гене МТГФР обнаружено более 40 точечных мутаций или точечных нуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) [10]. Из них наиболее значимыми мутациями, связанными с ИИ, являются С677Т (rs1801133) и А1298С (rs1801131) [11, 12]. Наиболее часто изучаемый генетический вариант, демонстрирующий самую сильную ассоциацию с повышенным уровнем ГЦ, представляет собой замещение цитозина (С) на тимин (Т) в положении 677 гена МТГФР (rs1801133) [13–15]. Эта миссенс-мутация приводит примерно к 70%-ному и 35%-ному снижению нормальной ферментативной активности МТГФР у носителей генотипов ТТ и СТ соответственно [16]. Вариант А1298С приводит к замещению глутамата (Glu) на аланин (Ala) в кодоне 429 в S-аденозилметиониновом регуляторном домене белка МТГФР [17, 18]. Генетический вариант МТГФР С677Т может приводить к повышенным уровням ГЦ плазмы и, таким образом, к увеличению риска развития ИИ [19, 20], что подтверждено в других исследованиях [8, 9, 21].

Согласно современным представлениям, кроме физиологической функции, ГЦ обладает многокомпонентным патогенетическим действием. Он повреждает тканевые структуры артерий, инициируя высвобождение цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления [3, 22–27]. Его накопление приводит к разрыхлению стенок артерий, образованию локальных дефектов в эндотелии, что, в свою очередь, ведет к оседанию на сосудистую стенку

холестерина и кальция [28–31]. Считается, что ГЦ повышает риск тромбообразования путем индукции повреждения эндотелия в венозной и артериальной сосудистой системе [15]. ГЦ является потенциальным прокоагулянтом благодаря способности ингибировать антитромбин III, протеин С и активировать V и XII факторы, что имеет особую важность для развития атеротромботических и кардиогенных ишемических инсультов [32–35]. Воздействуя на тканевое дыхание и вызывая окисление липопротеидов низкой плотности и других компонентов атеросклеротической бляшки, ГЦ провоцирует оксидантный стресс в эндотелиальных клетках [36]. Кроме того, ингибируя фермент NO-синтазу, он блокирует синтез оксида азота – мощного эндогенного вазодилатора [23].

Нормальное содержание ГЦ в крови – 5–15 мкмоль/л. В течение жизни средний уровень увеличивается на 3–5 мкмоль/л. Это связано с ухудшением функции почек и других физиологических реакций, влияющих на обменные процессы в организме. Уровень содержания в крови ГЦ зависит от пола и возраста: он выше у мужчин и лиц старших возрастных групп. В возрасте 40–42 лет у мужчин и женщин разница в концентрации ГЦ составляет примерно 2 мкмоль/л, со средними значениями около 11 и 9 мкмоль/л соответственно [37]. Существуют наблюдения, что у пациентов старше 55 лет уровень ГЦ в крови выше, чем у больных более молодого возраста [38].

Метаанализ опубликованных исследований показывает, что повышение уровня ГЦ является индуктором атерогенеза. По приблизительным оценкам, снижение уровня ГЦ до 10 мкмоль/л могло бы предотвратить или отсрочить развитие цереброваскулярной патологии у 15–40% населения [39]. Также при длительном наблюдении в течение 4,5 года за 641 пациентом в 13 странах показано, что высокий уровень ГЦ приводит к трехкратному увеличению риска развития цереброваскулярных болезней и значение ГЦ является важным для определения прогноза больных с уже установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) [40].

Как было подтверждено многими исследованиями, даже умеренная гипергомоцистеинемия (ГГЦ) может увеличить риск развития ИИ, вероятно, из-за плейотропных биохимических свойств ГЦ и его влияния на атеросклеротические изменения сосудов [41–45]. Фактически ГЦ подавляет продуцирование NO эндотелиальными клетками и тромбоцитами и увеличивает образование активных форм кислорода благодаря высвобождению арахидоновой кислоты из тромбоцитов. Он также ингибирует глутатионпероксидазу и, таким образом, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток [44].

Повышенные уровни ГЦ в плазме ассоциировались с риском ИИ в обсервационных исследованиях [46]. Более того, экспериментальные исследования показывают, что увеличение общего уровня ГЦ усугубляет сосудистые заболевания [47]. В исследовании Han L. с соавт. [9], включившем 5 935 пациентов, средние уровни ГГЦ составляли 13,60 мкмоль/л в группе в целом, у мужчин – 15,96 мкмоль/л, у женщин – 11,70 мкмоль/л. Мужчины имели более высокие уровни ГГЦ и более высокую распростра-

ненность ГГЦ, чем женщины в различных возрастных группах ($p < 0,0001$). Также отмечено, что степень и распространенность ГГЦ увеличиваются с возрастом. Пациенты с ИИ также были дополнительно разделены на 2 группы на основе уровней ГЦ (<15 и ≥ 15 мкмоль/л). Авторы выявили, что после 2,7 года наблюдения частота ИИ составила 3,82% у пациентов с гипертонической болезнью, 6,18% в группе ГГЦ (≥ 15 мкмоль/л) и 2,84% в контрольной группе ($\text{ГЦ} < 15$ мкмоль/л). ОР (95% ДИ) для ИИ, вызванных ГГЦ, были 2,18 (1,65–2,89), 2,40 (1,56–3,67) и 2,73 (1,83–4,08) для всех участников, мужчин и женщин соответственно. В другом исследовании при обследовании 5 665 жителей Великобритании среднего возраста были получены доказательства связи уровня ГЦ с развитием мозгового инсульта. При длительном (в течение 12,8 года) наблюдении оказалось, что уровень ГЦ был выше в группе, состоящей из 141 мужчин, у которых развился ИИ, чем в группе контроля того же возраста. Разница в величине относительного риска инсульта составляла 2,8 между лицами с верхними и нижними квартилями уровня ГЦ. Тяжелая ГГЦ является причиной более половины всех случаев ИИ у больных в возрасте до 30 лет [48]. ГГЦ средней степени тяжести обнаруживается у 42% больных с цереброваскулярными нарушениями в возрасте до 55 лет [49].

Исследования *случай – контроль* показали, что повышенный уровень ГЦ является прежде всего фактором риска развития лакунарного инсульта [50, 51]. В случае лакунарного подтипа показана гетерогенность внутри этого подтипа с наиболее сильными ассоциациями в этих случаях с заболеванием мелких сосудов и множественными лакунарными инфарктами и лейкоареозом при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [52]. В других исследованиях показано, что ГЦ увеличивает риск развития как ИИ на фоне заболевания мелких сосудов, так и атеротромботических инсультов [50, 53, 54]. Высокий уровень ГЦ ассоциируется с атеросклерозом сонных артерий как у пожилых, так и у молодых пациентов [55, 56]. Было показано, что повышение концентрации ГЦ ассоциировано с более быстрым прогрессированием стенозирующего поражения крупных артерий и увеличением размеров атеросклеротической бляшки [57]. Соответственно, у пациентов с атеросклеротическим поражением дуги аорты и ее ветвей существенно повышен риск развития транзиторной ишемической атаки (ТИА) и ИИ, в первую очередь атеротромботического подтипа.

В настоящее время показано, что повышенный уровень ГЦ связан со вторичными сосудистыми событиями и повышенной смертностью после инсульта [58, 59]. По данным Shi Z. с соавт. [60], которые наблюдали 3 799 пациентов с первым ИИ в течение 48 месяцев и определяли уровень ГЦ в первые сутки с момента госпитализации, 233 (6,1%) пациента умерли. После корректировки на возраст, курение, сахарный диабет и другие факторы риска ССЗ пациенты с самым высоким квартилем ГГЦ ($>18,6$ мкмоль/л) имели 1,61-кратный повышенный риск смерти (ОР 1,61; 95% ДИ, 1,03–2,53) по сравнению с пациентами с низким квартилем ГГЦ (≤ 10 мкмоль/л). Дальнейший анализ подгрупп показал, что эта корреляция была существенной только при

атеротромботическом подтипе (ОР 1,80, 95% ДИ, 1,05–3,07), но не была значимой при инсульте с поражением мелких сосудов (ОР 0,80, 95% ДИ, 0,30–2,12). Риск смерти, связанной с инсультом, был в 2,27 раза выше у пациентов в третьем квартиле ГЦ (ОР 2,27, 95% ДИ, 1,06–4,86) и в 2,15 раза выше у пациентов в четвертом квартиле (ОР 2,15, 95% ДИ, 1,01–4,63), чем у пациентов с самым низким квартилем ГЦ. R. Cui с соавт. [59] также сообщили, что у пациентов с самым высоким квартилем ГЦ значительно повышен риск смертности при ИИ (ОР 4,35, 95% ДИ, 1,12–16,9) по сравнению с пациентами с нижним квартилем.

Основой терапии ИИ являются два направления: реперфузия и нейрональная протекция. Реперфузия связана с восстановлением кровотока в зоне ишемии. Нейрональная протекция реализуется на клеточном уровне и направлена на предотвращение гибели слабо или почти уже не функционирующих, однако все еще жизнеспособных нейронов, располагающихся вокруг очага инфаркта (зона «ишемической полутени»). Основные методы реперфузии – тромболизис. Основные методы нейропротекции включают восстановление и поддержание гомеостаза; медикаментозную защиту мозга и такие немедикаментозные методы, как гипербарическая оксигенация, церебральная гипотермия.

Антитромботические препараты, включающие антикоагулянты и антитромбоцитарные средства, обязательны для всех пациентов, перенесших ИИ или ТИА [61]. На сегодняшний день ацетилсалициловая кислота (АСК) является «золотым стандартом» в профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы после некардиоэмболического ИИ и ТИА [62].

Проведение нейропротективной терапии направлено на прерывание или замедление последовательности повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение головного мозга. Препаратом, длительно используемым в клинике корректоров гипоксии и ишемии, обладающим комплексным влиянием на многие виды нарушений тканевого метаболизма, является Актовегин, у которого имеются три основных достоинства – широта клинико-фармакологического спектра действия, эффективность и безопасность.

В основе нейрометаболического действия Актовегина лежит очень ценное с точки зрения нейропротекции сочетание антигипоксического и антиоксидантного эффектов. Основной механизм действия Актовегина заключается в улучшении аэробного обмена за счет повышения поступления и утилизации глюкозы и кислорода. Это приводит к стимуляции образования АТФ и нормализации энергетического метаболизма в условиях гипоксии, улучшению обмена веществ и функционирования клетки [63–65]. При этом можно выделить три основные составляющие данного эффекта.

1. Воздействие на транспорт глюкозы. Фракция инозитол-олигосахаридов гемодиализата активизирует переносчиков глюкозы, расположенных в нейрональной мембране, в результате увеличивается поступление глюкозы через гематоэнцефалический барьер.

2. Положительное воздействие на процессы утилизации глюкозы. При гипоксии, как известно, снижается активность фермента пируватдегидрогеназы (ПДГ). Вследствие этого значительно ослабляется превращение глюкозы через пируват в ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА). В свою очередь, ацетил-КоА является тем субстратом, который включается в цикл лимонной кислоты и вместе с тем представляет собой мощный стимулятор аэробного обмена и энергообеспечения клетки. Наконец, ацетил-КоА необходим для образования ацетилхолина – важнейшего нейромедиатора в ЦНС. Кроме того, фосфатная фракция Актовегина обладает способностью стимулировать активность ПДГ, посредством чего повышается образование ацетил-КоА, поступающего затем в цитратный цикл и в цепь переноса электронов для аэробного обмена глюкозы. Таким образом, вырабатывается большее количество АТФ, а также не нарушается процесс образования нейромедиаторов.

3. Улучшение внутриклеточной утилизации кислорода. В условиях гипоксии в тканях мозга повышается образование и накопление недоокисленных продуктов обмена (лактата), и в результате развивается ацидоз. Вследствие закисления среды нарушается активность различных восприимчивых к уровню pH ферментов и ослабляется способность нейронов к утилизации глюкозы в нормальном количестве. Актовегин стимулирует утилизацию кислорода нейронами и повышает образование АТФ. Этот эффект является дозозависимым [65, 66].

Кроме того, известно, что под действием Актовегина происходит увеличение образования энергетических фосфатов непосредственно в митохондриях. При этом насыщение мозга кислородом увеличивается примерно на 30% [67]. Помимо антигипоксического действия, Актовегин также обладает выраженным антиоксидантным эффектом, являющимся составной частью нейропротективного действия препарата. В работах *in vitro* было показано, что Актовегин улучшает метаболизм в клетках, увеличивает выживаемость нейронов за счет снижения уровня маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и образование активных форм кислорода в клетках, причем эти эффекты носят четкий дозозависимый характер. Также было показано, что под влиянием препарата происходит увеличение плотности дендритной сети и увеличение числа нейрональных синапсов. Помимо этого, недавно установлено, что Актовегин ингибирует активность полимеразы поли-АДФ-рибозы – ядерного фермента, избыточная активация которого может запускать процессы клеточной гибели таких состояниях, как цереброваскулярные заболевания и диабетическая полинейропатия. Кроме этого, установлено воздействие Актовегина на внутриклеточные сигнальные пути с преимущественным влиянием на митогенактивируемые протеинкиназы (p38МАРК) и фосфатидилинозитол-3 киназы (PI-3К), которые принимают участие в регуляции апоптоза в разных типах клеток [68, 69].

Также необходимо подчеркнуть, что Актовегин оказывает положительное действие на нарушенный церебральный метаболизм при реперфузии мозга, предотвращая снижение содержания креатинфосфата и АТФ в коре и



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



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

- 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:** депротеинизированный 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: гиперхлоремия, 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 инфузии) 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: май 2017.

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

гиппокампе. По данным электроэнцефалографии установлено повышение резистентности мозговой ткани к кислородной недостаточности при высотной гипоксии [63, 64].

В экспериментальных исследованиях показано, что Актовегин не только помогает нейронам пережить период критической ишемии, но и сокращает отрицательное действие постишемической реперфузии, способствуя ликвидации отсроченного энергетического дефицита в церебральной коре и гиппокампе взрослых крыс [70]. Это делает обоснованным применение данного препарата в раннем восстановительном периоде.

По данным литературы, накоплен определенный опыт использования препарата на разных этапах оказания помощи больным с церебральным инсультом [71–74]. Так, струйное внутривенное введение 10 мл раствора актовегина (400 мг вещества) бригадой скорой помощи на догоспитальном этапе с последующим 14-дневным курсом инфузионного введения 10%-ного раствора препарата на 250 мл хлорида натрия (1 000 мг вещества) 1 р/сут в условиях стационара способствовало значительному улучшению восстановления неврологических функций к концу 2-й нед. заболевания [75]. У 45% больных, получавших Актовегин, отмечено полное восстановление, достоверно опережая этот показатель (25%) в группе сравнения ($p < 0,05$). Следует отметить, что в указанном исследовании представлен достаточно большой процент ТИА и малых инсультов (как в основной, так и контрольной группе), что требует дополнительного анализа и уточнения. Эффективность применения Актовегина в дозах 1000–2000 мг/сут в остром периоде инсульта, в том числе и у пациентов с тяжелым течением заболевания, показана и в других исследованиях [71, 72, 74–77]. Причем более раннее начало лечения (до 6 ч от появления первых симптомов) позволяло в 2 раза снизить летальность при сравнении с отсроченным началом терапии (более суток от момента инсульта).

Лицам с выявленной ГЦ рекомендовано соблюдать диету с высоким содержанием витаминов группы В (зеленые овощи, бобовые, нежирное мясо, рыба, ограничение творога), принимать курсы фолиевой кислоты и витаминов группы В, а также контролировать уровень ГЦ, коагулограмму, липидограмму 2 раза в год. В острой и подострой стадиях ИИ при выявлении ГЦ, помимо общепринятой терапии, рекомендован прием фолиевой кислоты и препаратов, содержащих высокие дозы витаминов группы В, что является компонентом вторичной профилактики инсульта [78].

Недавнее крупномасштабное исследование по первичной профилактике инсульта в Китае (China Stroke Primary Prevention Trial, CSPPT), набравшее только пациентов с гипертонической болезнью, продемонстрировало положительный эффект в снижении риска развития инсульта при применении витаминов группы В [79]. Вторичный анализ в исследовании Vitamins to Prevent Stroke (VITATOPS) выявил пограничный эффект от лечения витаминами группы В пациентов с лакунарным инсультом (отношение рисков 0,80 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,67–0,96), тогда как на МРТ результат терапии была связан с уменьшением прогрессирования объема поражения белого вещества у пациентов с тяжелыми поражениями белого вещества [80].

Таким образом, повышенный уровень ГЦ наблюдается при ИИ, являясь отчасти модифицируемым фактором риска. Патогенез ГЦ в настоящее время привлекает большое внимание исследователей, потому что раннее вмешательство может быть полезным для пациентов и позволит предотвратить ГЦ-индуцированное дополнительное повреждение клеток. Простой анализ крови, который может легко обнаружить ГЦ, может быть полезным при скрининговом обследовании пациентов с ССЗ. Вопрос о терапии ГЦ остается дискуссионным и требует дальнейшего углубленного изучения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Champe P, Harvey R. Biochemistry. Lippincott's Illustrated Reviews 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008: 261–276.
2. McCully KS. Chemical Pathology of Homocysteine. IV. Excitotoxicity, Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Inflammation. *Ann Clin Lab Sci*, 2009, 39(3): 219–232.
3. Dietrich-Muszalska A, Malinowska J, Olas B et al. The oxidative stress may be induced by the elevated homocysteine in schizophrenic patients. *Neurochem. Res.*, 2012, 37(5): 1057–62.
4. Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation*, 2015, 132: e6–9.
5. Elanchezhian R, Palsamy P, Madson CJ, Lynch DW, Shinohara T. Age-related cataracts: homocysteine coupled endoplasmic reticulum stress and suppression of Nrf2-dependent antioxidant protection. *Chem Biol Interact*, 2012, 200: 1–10.
6. Zhang D, Fang P, Jiang X, Nelson J, Moore JK, Kruger WD, Berretta RM, Houser SR, Yang X, Wang H. Severe hyperhomocysteinemia promotes bone marrow-derived and resident inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis in LDLr/CBS-deficient mice. *Circ Res*, 2012, 111: 37–49.
7. Wang X, Cui L, Joseph J, Jiang B, Pimental D, Handy DE, Liao R, Loscalzo J. Homocysteine induces cardiomyocyte dysfunction and apoptosis through p38 MAPK-mediated increase in oxidant stress. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52: 753–760.
8. Zhong C, Xu T, Xu T, Peng Y, Wang A, Wang J, Peng H, Li Q, Geng D, Zhang D, Zhang Y, Zhang Y, Gao X, He J, Groups CI. Plasma Homocysteine and Prognosis of Acute Ischemic Stroke: a Gender-Specific Analysis From CATIS Randomized Clinical Trial. *Mol Neurobiol*, DOI: 10.1007/s12035-016-9799-0.
9. Han L, Wu Q, Wang C, Hao Y, Zhao J, Zhang L, Fan R, Liu Y, Li R, Chen Z, Zhang T, Chen S, Ma J, Liu S, Peng X, Duan S. Homocysteine, Ischemic Stroke, and Coronary Heart Disease in Hypertensive Patients: A Population-Based, Prospective Cohort Study. *Stroke*, 2015, 46: 1777–1786.
10. Zhou BS, Bu GY, Li M, Chang BG, Zhou YP: Tagging SNPs in the MTHFR gene and risk of ischemic stroke in a Chinese population. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 8931–8940.
11. Qin X, Li Y, Yuan H et al. Relationship of MTHFR gene 677C → T polymorphism, homocysteine, and estimated glomerular filtration rate levels with the risk of new-onset diabetes. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e563.
12. Yildiz SH, Ozdemir Erdogan M, Solak M et al. Lack of association between the methylenetetrahydrofolate reductase gene A1298C polymorphism and neural tube defects in a Turkish study group. *Genet Mol Res*, 2016, 15.
13. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet*, 2005, 365: 224–232.
14. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 149–161.
15. van Meurs JB, Pare G, Schwartz SM, Hazra A, Tanaka T, Vermeulen SH, Cotlarciuc I, Yuan X, Malarstig A, Bandinelli S, Bis JC, Blom H, Brown MJ, Chen C, Chen YD, Clarke RJ, Dehghan A, Erdmann J, Ferrucci L, Hamsten A, Hofman A, Hunter DJ, Goel A, Johnson AD, Kathiresan S, Kampan E, Kiel DP, Kiemeny LA, Chambers JC, Kraft P, Lindemans J, McKnight B, et al. Common genetic loci influencing plasma homocysteine concentrations and their effect on risk of coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98: 668–676.
16. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, Tang G, Wang B, Chen D, He M, Fu J, Cai Y, Shi X, Zhang Y, Cui Y, Sun N, Li X, Cheng X, Wang J, Yang X, Yang T, Xiao C, Zhao G, Dong Q, Zhu D, Wang X, Ge J, Zhao L, Hu D, Liu L, Hou FF, Investigators C. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*, 2015, 313: 1325–1335.
17. Tasdemir S, Erdem HB, Sahin I et al. Correlation with Platelet Parameters and Genetic Markers of Thrombophilia Panel (Factor II g.20210G>A, Factor V Leiden, MTHFR (C677T, A1298C), PAI-1, beta-Fibrinogen, Factor XIIIa (V34L), Glycoprotein IIIa (L33P)) in Ischemic Strokes. *Neuromolecular Med*, 2016, 18: 170–176.
18. Ho GY, Eikelboom JW, Hankey GJ et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and homocysteine-lowering effect of vitamin therapy in Singaporean stroke patients. *Stroke*, 2006, 37: 456–460.

19. Nilsson TK, Hurtig-Wennlof A, Sjostrom M, Herrmann W, Obeid R, Owen JR, Zeisel S: Plasma 1-carbon metabolites and academic achievement in 15-year-old adolescents. *FASEB J*, 2016, 30: 1683-1688.
20. Mehlig K, Leander K, de Faire U, Nyberg F, Berg C, Rosengren A, Björck L, Zetterberg H, Blennow K, Tognon G, Toren K, Strandhagen E, Lissner L, Thelle D. The association between plasma homocysteine and coronary heart disease is modified by the MTHFR 677C>T polymorphism. *Heart*, 2013, 99: 1761-1765.
21. van Beynum IM, Smeitink JA, den Heijer M, te Poele Pothoff MT, Blom HJ: Hyperhomocysteinemia: a risk factor for ischemic stroke in children. *Circulation*, 1999, 99: 2070-2072.
22. Perna AF, Ingrosso D, De Santo NG. Homocysteine and oxidative stress. *Amino Acids*, 2003, 25(3-4): 409-417.
23. Markus C, Stuhlinger PS, Tsao Jeng-Hong Her, Kimoto M et al. Homocysteine impairs the Nitric Oxide Synthase Pathway. *Circulation*, 2001, 104: 2569-2575.
24. Karolczak K, Olas B. Mechanism of Action of Homocysteine and Its Thiolactone in Hemostasis System. *Physiology*, 2009, 58: 623-633.
25. Liao D, Tan H, Hui R, Wang H. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance. *Circ. Res.*, 2006, 99: 598-606.
26. Loscalo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J. Clin. Invest.*, 1996, 98: 5-7.
27. Aygul R, Kotan D, Yildirim A, Ulvi H, Akcay F. Plasma and cerebrospinal fluid homocysteine, nitric oxide and malondialdehyde levels in acute ischemic stroke: possible role of free radicals in the development of brain injury. *Eur. J. Gen. Med.*, 2008, 5(2): 57-63.
28. Shirodaria C, Antoniadis C, Lee J, Moat SJ. Global improvement of vascular function and redox state with low-dose folic acid: implications for folate therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2007, 115: 2262-2270.
29. Seshadri S et al. Association of Plasma Homocysteine Levels with Subclinical Brain Injury: Cerebral Volumes, White Matter Hyperintensity and Silent Brain Infarcts on Volumetric MRI in the Framingham Offspring Study. *Arch. Neurol.*, 2008, 65(5): 642-649.
30. Vermeer SE, Van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, Breteler MM. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Annals of neurology*, 2002, 51(3): 285-289.
31. Wang H, Fan D, Zhang H, Fu Y, Zhang J, Shen Y. Serum level of homocysteine is correlated to carotid artery atherosclerosis in Chinese with ischemic stroke. *Neurol. Res.*, 2006, 28: 25-30.
32. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Apple LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2010: 6.
33. Meng R, Li ZY, Ji X, Ding Y, Meng S, Wang X. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2011, 113(5): 380-386.
34. Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb. Haemost.*, 2005, 94(5): 907-15.
35. Williams KT, Schalinski KL. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease. *Biofactors*, 2010, 36: 19-24.
36. Zhang F, Slungaarg A, Vercellotti GM, Iadecola C. Superoxide-dependent cerebrovascular effects of homocysteine. *Am. J. Physiol.*, 1998, 274: 1704-11.
37. Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost*, 2000, 26(3): 263-79.
38. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J et al. Homocysteine and short term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159: 38-44.
39. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 369: 1876-1882.
40. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*, 1997, 277(22): 1775-81.
41. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, and Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu. Rev. Med.*, 1998, 49: 31-62.
42. Steele ML, Fuller S, Maczurek AE, Kersaitis C, Ooi L, and Münch G. Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2013, 33: 19-30.
43. Kwon HM, Lee YS, Bae HJ, Kang DW. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2014, 45: 871-873.
44. Petras M, Tatarkova Z, Kovalska M, Mokra D, Dobrota D, Lehotsky J, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2014, 65: 15-23.
45. Williams SR, Yang Q, Chen F, Liu X, Keene KL, Jacques P et al. Genomics and Randomized Trials Network, Framingham Heart Study. Genome-wide meta-analysis of homocysteine and methionine metabolism identifies five one carbon metabolism loci and a novel association of ALDH1L1 with ischemic stroke. *PLoS Genet*, 2014, 10: e1004214. doi: 10.1371/journal.pgen.1004214.
46. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2002, 288: 2015-2022.
47. Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke*, 2004, 35: 345-347.
48. Mudd SH, Levy HL, Scovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CL, Beaudet AL, Sly WS, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7 ed. New York: McGraw-Hill. 1995: 1279-327.
49. Clarke R, Daly L, Robinson K et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*, 1991, 324(17): 1149-55.
50. Iso H, Moriyma Y, Sato S, Kitamura A, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. Serum total homocysteine concentrations and risk of stroke and its subtypes in Japanese. *Circulation*, 2004, 109: 2766-2772.
51. Khan U, Crossley C, Kalra L, Rudd A, Wolfe CD, Collinson P, et al. Homocysteine and its relationship to stroke subtypes in a UK black population: the south London ethnicity and stroke study. *Stroke*, 2008, 39: 2943-2949.
52. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain*, 2004, 127(pt 1): 212-219.
53. Parnetti L, Caso V, Santucci A, Corea F, Lanari A, Floridi A, et al. Mild hyperhomocysteinemia is a risk-factor in all etiological subtypes of stroke. *Neurol Sci*, 2004, 25: 15-17.
54. Tay SY, Ampil ER, Chen CP, Auchus AP. The relationship between homocysteine, cognition and stroke subtypes in acute stroke. *J Neurol Sci*, 2006, 250: 58-61.
55. Aronow WS, Ahn C, Schoenfeld MR. Association between plasma homocyst(e)ine and extracranial carotid arterial disease in older persons. *Am J Cardiol*, 1997, 149: 1432-1433.
56. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG et al. Association between plasma homocyst(e)ine concentrations and extracranial carotid stenosis. *N Engl J Med*, 1995, 332: 286-91.
57. Sen S, Reddy PL, Grewal RP et al. Hyperhomocysteinemia is associated with aortic atheroma progression in stroke/TIA patients. *Front Neurol*, 2010, 1: 131.
58. Sacco RL, Anand K, Lee HS, Boden-Albala B, Stabler S, Allen R, et al. Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a triethnic cohort: the Northern Manhattan Study. *Stroke*, 2004, 35: 2263-2269.
59. Cui R, Moriyma Y, Koike KA, Date C, Kikuchi S, Tamakoshi A, et al. JACC Study group. Serum total homocysteine concentrations and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: The JACC study. *Atherosclerosis*, 2008, 198: 412-418.
60. Shi Z, Guan Y, Huo YR, Liu S, Zhang M, Lu H, Yue W, Wang J, Ji Y. Elevated Total Homocysteine Levels in Acute Ischemic Stroke Are Associated With Long-Term Mortality. *Stroke*, 2015 Sep, 46(9): 2419-25.
61. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457-507.
62. Суслина З.А., Танащян М.М. Антитромботическая терапия в ангионеврологии. М.: Медицинская книга, 2004.
63. Аметов А.С., Дадаева Е.Е., Строков И.А. и др. Актовегин в лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы. *РМЖ*, 2007, 15(24): 1824-1827.
64. Бояринов Г.А., Пенкович А.А., Мухина И.В. Метаболические эффекты нейротропного действия Актовегина в условиях гипоксии. *Эксп. клин. фармакол.*, 1999, 62(2): 61-63.
65. Reichel H, Weiss C, Leichtweis 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.
66. Kuninaka T, Senga Y, Senga H, Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract. *J Cell Physiol*, 1991, 146(1): 148-155.
67. Строков И.А., Мороева Ф.Э., Строков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином. *Международ. неврол. журн.*, 2007, 2: 35-38.
68. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, Pflüger M, Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*, 2012, 322(1): 222-227.
69. Юринская М.М., Винокуров М.Г., Грачев С.В., Асташкин Е.И. Актовегин снижает апоптоз клеток нейробластомы SK-N-SH, индуцированный пероксидом водорода, в результате ингибирования p38MAPK и PI-3K. *Доклады Академии Наук*, 2014, 456(5): 618-621.
70. Hoyer S, Betz K. Elimination of the delayed postischemic energy deficit in cerebral cortex and hippocampus of aged rats with a dried, deproteinized blood extract (Actovegin). *Arch Gerontol Geriatr*, 1989, 2(9): 181-92.
71. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта. *Consilium medicum. Спец. Выпуск*, 2003: 18-25.
72. Румянцев С.А. Актовегин в комплексной терапии критических состояний неврологического генеза. *Неотложные состояния в неврологии*. Орел, 2002: 376-83.
73. Стаховская Л.В., Квасова О.В., Гудкова В.В. и др. Применение Актовегина на разных этапах лечения больных с ишемическим инсультом. *Consilium medicum*, 2007, 9(8): 22-25.
74. Федин А.И., Румянцев С.А. Принципы антигипоксической терапии у больных с инсультом. Интенсивная терапия ишемического инсульта. Руководство для врачей. М., 2004: 251-60.
75. Федин А.И., Румянцев С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. Методические указания. М., 2002, 169-96.
76. Любшина О.В., Талибов О.Б., Вертин А.Л. Алгоритм диагностики инсульта на догоспитальном этапе. *Consilium medicum*, 2004, 6(8): 606-9.
77. Чуканова Е.И. Актовегин в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Фарма-тека*, 2005, 17: 71-6.
78. Филимонов Д.А. Гипергомоцистеинемия как прокоагулянтный фактор риска у пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом и возможности лечебной коррекции. *Нейронауки: теоретические и клинические аспекты*, 2012, 8(2): 204-208.
79. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, et al. CSPPT Investigators. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015, 313: 1325-1335.
80. Cavalieri M, Schmidt R, Chen C, Mok V, de Freitas GR, Song S, et al. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins and magnetic resonance imaging-detected ischemic brain lesions in patients with recent transient ischemic attack or stroke: the VITATOPS TO Prevent Stroke (VITATOPS) MRI-substudy. *Stroke*, 2012, 43: 3266-3270.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА:

НОВЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ БОЛЕЗНИ

Обсуждаются новые критерии диагностики болезни Альцгеймера (БА), предложенные Национальным институтом старения США и Альцгеймеровской ассоциацией. Введено определение доклинической и преддементной стадий БА. Рассматриваются вопросы современной диагностики патофизиологического процесса при БА с использованием биологических маркеров и современных методов нейровизуализации, подходы к лечению БА в зависимости от стадии болезни. Отмечается эффективность мемантина (Акатинала мемантина) и целесообразность его использования на разных стадиях заболевания у пациентов с БА. Рассматриваются немедикаментозные методы терапии БА, включая когнитивный тренинг, поведенческие и психосоциальные методы.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, критерии диагностики, глутаматергическая терапия, мемантин.

N.N. KOBERSKAYA, PhD in medicine,

Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia

ALZHEIMER'S DISEASE: NEW DIAGNOSTIC CRITERIA AND THERAPEUTIC ASPECTS DEPENDING ON THE STAGE OF THE DISEASE

The new criteria for diagnosing Alzheimer's disease (AD) proposed by the United States National Aging Institute and the Alzheimer Association are being discussed. The definition of the preclinical and pre-dementing stages of AD has been introduced. The current issues of diagnostics of the pathophysiological process in AD with the use of biological markers and modern neurovisualization methods, approaches to treatment of AD depending on the stage of the disease are considered. The effectiveness of Memantine (akatinol memantine) and its usefulness at the various stages of disease in patients with AD is noted. Nonpharmacological methods of AD therapy, including cognitive training, behavioural and psychosocial methods, are considered.

Keywords: Alzheimer's disease, diagnostic criteria, glutamatergic therapy, memantine.

Больная Альцгеймера (БА) – одна из самых частых причин развития деменции у лиц пожилого и старческого возраста [4, 6]. Распространенность этого заболевания неуклонно увеличивается с возрастом, и, согласно мировым тенденциям, в ближайшие 30 лет можно ожидать увеличения числа больных БА в 3–4 раза до 131,5 млн человек в 2050 г. [13]. Это позволяет считать БА пандемией XXI в. [8, 21]. В нашей стране диагноз БА ставится лишь в 1% случаев, что приводит к несвоевременному и неадекватному лечению пациентов [6].

Для диагностики БА до настоящего времени широко использовались критерии МКБ-10 [3], DSM-IV [9] и NINCDS-ADRDA [23], а диагноз БА основывался на типичной клинической картине и исключении других возможных причин когнитивных нарушений. По своей сути диагноз БА являлся диагнозом исключения. Согласно вышеперечисленным критериям диагноз БА был возможен только на стадии тяжелых когнитивных нарушений (деменции), данные критерии не позволяют надежно диагностировать начальные стадии заболевания, когда когнитивные нарушения не достигают степени деменции. В настоящее время считается, что патофизиологический процесс при БА длится много лет до появления первых клинических признаков [25, 31]. В основе развития БА лежат процессы накопления и отложения β -амилоида в головном мозге, что приводит к дисфункции синапсов и гибели нейронов [11]. В последнее время отмечается значительный прогресс в развитии диагностики патофизиологических проявлений альцгеймеровского процесса: применяются новые лабораторные и нейровизуализационные методы диагностики, такие как

определение уровня β -амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с лигандами, тропными к β -амилоиду (питсбургская субстанция, PIB), и фтордезоксиглюкозой (ФДГ), позволяющей оценить уровень метаболизма различных отделов головного мозга, структурная МРТ (с-МРТ) с возможностью оценки степени атрофии коры головного мозга [16, 19, 26]. Биомаркеры β -амилоида (к ним относятся снижение уровня β -амилоида в ЦСЖ и отложение β -амилоида по данным ПЭТ с PIB) служат индикатором развития альцгеймеровского патофизиологического процесса и обнаруживаются еще за 10–20 лет до появления первых клинических симптомов [25]. Биологические маркеры (биомаркеры), отражающие нейрональную дегенерацию (повышение уровня тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, снижение метаболизма в теменно-височных отделах головного мозга по данным ПЭТ с ФДГ), являются индикаторами распространения и прогрессирования патологического процесса [26, 34]. Специфичность и чувствительность диагностики альцгеймеровских патофизиологических изменений при анализе всех биомаркеров очень высока и составляет 85–90% [20, 25, 34]. С появлением новых данных о природе и развитии нейродегенерации при БА и внедрением новых методов диагностики назрела необходимость пересмотра диагностических критериев БА. В этой же связи необходимо было разделить понятия «альцгеймеровская деменция» и «альцгеймеровский патофизиологический процесс». В 2011 г. Национальным институтом по проблемам старения и Альцгеймеровской ассоциацией

Таблица 1. Критерии диагностики доклинической стадии БА

Стадия	Описание	β-амилоид (по данным ПЭТ или ЦСЖ)	Маркеры НДГ (тау-протеин, ПЭТ с ФДГ, с-МРТ)	ЛКД
1	Бессимптомный ЦА*	^P	^^N	N
2	Бессимптомный ЦА + признаки текущей НДГ**	P	P	N
3	Бессимптомный ЦА + НДГ + ЛКД***	P	P	P

* ЦА – церебральный амилоидоз; ** НДГ – нейродегенерация; *** ЛКД – легкий когнитивный дефицит; ^ P – позитивный результат; ^^ N – негативный результат.

(National Institute of Aging/Alzheimer's Association, NIA-AA) было предложено выделять три стадии БА: доклиническую (бессимптомная), преддементную (стадия умеренных когнитивных нарушений – mild cognitive impairment – УКР, вводится термин «УКР, связанные с БА») и стадию деменции [12]. Этими же экспертами были предложены новые диагностические критерии деменции при БА [22], УКР, связанное с БА [7], а также введено новое определение доклинической стадии БА [34]. Данные критерии могут использоваться как в рутинной клинической практике, так и в научных исследованиях [18]. Следует отметить несколько важных моментов. Во-первых, критерии NIA-AA ориентированы прежде всего на БА с учетом ее доклинического, преддементного этапов и деменции. Вопросы дифференциального диагноза, диагностические критерии других неальцгеймеровских деменций и смешанных состояний выходят за рамки данных критериев. Во-вторых, преднамеренно делается акцент на биомаркерах патологического процесса, так как эти исследования позволяют значительно повысить точность диагностики на всех стадиях заболевания. В-третьих, предпочтение отдается маркерам амилоидной патологии, учитывая их раннее появление в качестве молекулярного нейропатологического проявления заболевания [19, 20].

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ (БЕССИМПТОМНАЯ) СТАДИЯ БА

Большое внимание привлекла дискуссия экспертов NIA-AA в отношении здоровых людей, имеющих отклонения биомаркеров при их исследовании. В данной ситуации было предложено рассматривать этих людей как пациентов, находящихся в долгосрочной доклинической фазе БА, предшествующей УКР. Очевидно, что у этих пациентов развивается патологический нейродегенеративный процесс, происходит накопление β-амилоида и отмечается первоначальное повреждение нейронов, что отражается при лабораторных и нейровизуализационных исследованиях. В данном случае доклиническая стадия БА приравнивается к доклиническим стадиям других заболеваний, таких как первичная карцинома или сахарный диабет 2-го типа, когда наличие клинических сим-

птомов не является обязательным для диагностики этих состояний [34]. Многочисленные исследования свидетельствуют, что у 20–40% клинически здоровых лиц пожилого возраста обнаруживается амилоидопатия [26], а появление биомаркеров амилоидоза при нейровизуализации предшествует развитию деменции на 10–15 лет [25]. Экспертная группа NIA-AA предлагает следующие критерии для диагностики доклинической стадии БА (табл. 1). Признается необходимым проведение дополнительных долгосрочных (в течение более 10 лет) исследований для подтверждения того, что у большинства лиц без клинических проявлений, но с признаками патологического нейродегенеративного процесса действительно разовьется деменция альцгеймеровского типа [34].

В противоположность экспертам NIA-AA B. Dubois с коллегами считают, что наличие биомаркеров патофизиологического процесса при отсутствии клинических симптомов не следует рассматривать как стадию болезни, а диагноз продромальной БА рассматривать только в случае, если аномальные показатели биомаркеров сопровождаются ранними когнитивными или поведенческими изменениями [14]. Согласно рекомендациям NIA-AA на 3-й стадии развития доклинической формы БА также отмечается легкий когнитивный дефицит, который экспертами трактуется как «не норма и не УКР» и соответствует легким когнитивным расстройствам согласно российской классификации додементных когнитивных расстройств, предложенной Н.Н. Яхно [6].

ПРОДРОМАЛЬНАЯ ДОДЕМЕНТНАЯ СТАДИЯ БА (УМЕРЕННОЕ КОГНИТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО, УКР)

Стадия додементных когнитивных нарушений при БА представляет собой УКР. Открытие биомаркеров альцгеймеровского патологического процесса позволяет увеличить точность диагностики этого синдрома альцгеймеровской этиологии. Эксперты NIA-AA считают необходимым введение исследования биомаркеров в диагностику этого состояния и считают целесообразным использование термина «УКР, связанное с БА», который отражает тот факт, что данный синдром является закономерной стадией развития БА (табл. 2).

Таблица 2. Клиническая оценка УКР, связанного с БА

Соответствие клиническим критериям УКР

- Ухудшение познавательных функций по сравнению с исходным уровнем (со слов пациента или ближайшего окружения)
- Объективное нарушение одной или нескольких когнитивных функций, включая нарушения памяти
- Функциональная независимость сохранна
- Нет деменции

Определение этиологии УКР (данные, подтверждающие связь с патофизиологическим процессом БА)

- Исключение сосудистых, травматических и других причин когнитивного снижения
- Снижение познавательных функций с течением времени
- Анамнестические данные о генетической предрасположенности

Международная группа экспертов считает, что характерная клиническая картина додементной (продромальной) стадии, подтверждаемая наличием одного или нескольких биомаркеров альцгеймеровского патологического процесса, является достаточной для диагностики БА. Важно, что это позволяет ставить диагноз БА независимо от наличия деменции.

Эксперты NIA-AA предложили четырехступенчатую диагностику УКР альцгеймеровского генеза [7, 12]. Первый шаг устанавливает наличие УКР, основываясь на клинических критериях УКР (ухудшение состояния со слов самого пациента или его ближайшего окружения по сравнению с предыдущим уровнем и объективные признаки снижения одной или нескольких когнитивных функций – когнитивное снижение составляет, как правило, от 1 до 1,5 стандартных отклонения по сравнению с нормативными показателями здоровых лиц, соответствующего возраста и образования). Пациенты с УКР обычно имеют небольшие когнитивные проблемы, справляются со сложными функциональными задачами, которые выполняли и ранее: «им может потребоваться больше времени, их деятельность может быть менее эффективной, они могут допускать больше ошибок по сравнению с прошлым уровнем. Тем не менее они, как правило, сохраняют свою независимость в повседневной жизни, им требуется минимальная помощь» [7]. Второй этап включает в себя объективную оценку когнитивных функций (памяти, внимания, мышления и т. д.) и функциональных возможностей пациента для установления диагноза. Третий шаг включает установление этиологической связи УКР с БА, основанный на исключении сосудистой, травматической и других причин УКР, наличии признаков прогрессирующего ухудшения и генетических факторов БА, если таковые имеются. Заключительный этап включает исследование биомаркеров альцгеймеровского патологического процесса (отложение β -амилоида или биомаркеров текущего нейродегенеративного процесса) (табл. 3). Если исследование β -амилоида и биомаркеров нейродегенерации (содержание тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, данные ПЭТ с ФДГ или с-МРТ) выявляют позитивный результат, то это служит подтверждением высокой вероятности того, что синдром МСИ обусловлен БА.

Если один из двух видов биомаркеров не исследуется, а другой является положительным, то вероятность альцгеймеровской этиологии процесса считается средней.

В тех случаях, когда получены противоречивые результаты (результаты исследования β -амилоида подтверждают альцгеймеровский патологический процесс, а биомаркеры нейронального повреждения нет) или исследования биомаркеров не проводились, вероятность альцгеймеровской этиологии является сомнительной, и тогда в диагностике следует опираться только на основные клинические критерии УКР. При выявлении негативного результата обоих биомаркеров вероятность того, что когнитивные нарушения связаны с БА, является низкой (табл. 3).

Вышеописанные нововведения в критериях БА позволят чаще направлять пациентов в специализированные клиники для проведения ультрасовременной сложной нейровизуализации, а также для исследования биомаркеров в ЦСЖ. Эксперты NIA-AA подчеркивают, что клинический синдром УКР практически идентичен ранее описанному Petersen RC с соавт. [27].

ДЕМЕНЦИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Клинический диагноз альцгеймеровской деменции традиционно осуществляется в два этапа: диагностика когнитивных нарушений, достигающих степени деменции, и соответствие клинической картины критериям БА NINCDS-ADRDR (Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и Общества болезни Альцгеймера и ассоциированных расстройств) 1984 г. [23]. Современные критерии деменции, предложенные NIA-AA, содержат некоторые изменения, в частности, не делается акцент на нарушениях памяти. Деменция определяется как клинический синдром тяжелых когнитивных нарушений, которые ограничивают социальную или профессиональную деятельность. Функциональная и социальная ограниченность пациентов остается основным симптомом в предложенных диагностических критериях. Деменция была и остается клиническим диагнозом, при котором лабораторные или нейровизуализационные исследования играют только вспомогательную роль в диагностике.

Клинические критерии деменции, пересмотренные в 2011 г., включают следующие требования [22]:

- 1) когнитивные нарушения ограничивают самостоятельность и активность пациента в социальной и профессиональной сферах;
- 2) снижение когнитивного уровня по сравнению с предыдущим, более высоким интеллектуальным уровнем;

Таблица 3. Критерии УКР на основе исследования биомаркеров

Диагностическая категория	Вероятность этиологической связи с БА	β -амилоид (по данным ПЭТ или ЦСЖ)	Маркеры нейродегенерации (по данным ЦСЖ, ПЭТ с ФДГ, в-МРТ)
1. Диагноз определяется основными клиническими критериями УКР	сомнительная	Противоречивые результаты/ не определено/не исследовано	Противоречивые результаты/ не определено/не исследовано
2. УКР, связанное с БА, – средняя вероятность	средняя	Позитивный/не исследован	Не исследован/позитивный
3. УКР, связанное с БА, – высокая вероятность	высокая	позитивный	позитивный
4. УКР, связанное с БА, – низкая вероятность	низкая	негативный	негативный

- 3) выявляемые признаки не могут быть вызваны нарушением сознания или психическим расстройством;
- 4) диагностика когнитивных нарушений проводится на основании;

■ информации, полученной от самого пациента и его ближайшего окружения;

■ объективной оценки выявленных расстройств при беседе и нейропсихологическом тестировании, которое проводится в случае, если анамнез и оценка когнитивного статуса при беседе не информативны;

- 5) когнитивные или поведенческие нарушения включают по крайней мере два из следующих пунктов:

A. Нарушена способность получать и запоминать новую информацию – симптомы включают переспрашивание, пациент может забыть о событиях и назначенных встречах, куда положены вещи, либо нарушена ориентация в знакомой местности.

B. Нарушение рассуждения и решения сложных задач – симптомы включают недооценку возможной опасности, неспособность управлять финансами, сложности при принятии решений, а также неспособность планировать сложные или последовательные действия.

C. Нарушение зрительно-пространственных функций – симптомы включают неспособность распознавать лица или предметы, сложности нахождения предметов в зоне прямой видимости (несмотря на нормальную остроту зрения), сложности при использовании простых бытовых приборов или проблемы при одевании.

D. Нарушение речи (разговорной речи, чтения, письма) – симптомы включают трудности построения фразы, называния, запинки в речи, нарушение произношения и ошибки при письме.

E. изменение личности или поведения – симптомы включают нарушение мотивации, инициативы, выраженную апатию, импульсивность, социальную ограниченность, снижение интереса к предыдущей деятельности, снижение уровня эмпатии (чувство сопереживания), обсессивно-компульсивные расстройства и социально неприемлемые формы поведения.

Предложенные клинические критерии являются достаточно гибкими и были разработаны с той целью, чтобы их могли использовать как общие медицинские работники, не владеющие навыками нейропсихологического тестирования, так и специалисты специализированных клиник.

Критерии деменции при БА сохранили выделение вероятной и возможной БА. В дополнение к определениям клинически вероятной и клинически возможной БА, используемым до сих пор, добавлены критерии диагностики этих форм с исследованием биомаркеров альцгеймеровского патологического процесса [22], что позволяет подтвердить связь выявленного клинического синдрома деменции с альцгеймеровским патологическим процессом. Если критерии вероятной и возможной форм БА рекомендовано использовать в рутинной клинической практике, то исследование патофизиологических биомаркеров предписывается использовать в научных исследованиях, при клинических испытаниях и на

усмотрение клинициста при доступности исследования биомаркеров. Учитывая, что исследование биомаркеров не утверждено большинством регулирующих органов, в ближайшей перспективе их использование будет ограничено больше научными исследованиями.

Учитывая, что исследование биомаркеров не утверждено большинством регулирующих органов, в ближайшей перспективе их использование будет ограничено больше научными исследованиями

Вероятная деменция, согласно последним критериям, включает два варианта – амнестический и неамнестический – и диагностируется у пациентов при следующих условиях:

1. Соответствие общим критериям деменции.

A. Симптомы развиваются малозаметно, постепенно, в течение нескольких месяцев или лет.

B. Когнитивные нарушения носят прогрессирующий характер и подтверждены объективно.

B. Когнитивный дефицит проявляется:

а. Амнестический вариант – нарушениями памяти с дефицитом запоминания и воспроизведения информации в сочетании с нарушениями других когнитивных функций.

б. Неамнестический вариант:

■ нарушением речи с нарушением подбора слов, сочетающимся с нарушением других когнитивных функций;

■ зрительно-пространственными нарушениями, предметной агнозией, агнозией на лица, симультанной агнозией, алексией в сочетании с нарушением других когнитивных функций;

■ нарушением исполнительных, регуляторных функций, нарушением мышления в сочетании с нарушением других когнитивных функций.

Г. Диагноз вероятной деменции БА не правомочен:

а) если когнитивный дефицит связан с сопутствующим цереброваскулярным заболеванием, перенесенным инсультом, множественным или крупноочаговым поражением белого вещества головного мозга;

б) выявленные симптомы соответствуют деменции с тельцами Леви;

в) имеются выраженные нарушения поведения (симптомы фронтопаретической деменции);

г) выявленные симптомы соответствуют семантической деменции или аграмматическому варианту первично-прогрессирующей афазии;

д) симптомы деменции вызваны другим неврологическим или психиатрическим заболеванием или применением лекарственных средств.

Наличие генетических мутаций (ген белка амилоидного предшественника, ген пресенилина-1 или ген пресенилина-2) у пациентов с клинической картиной, соответствующей клиническим критериям вероятной деменции БА, повышает достоверность диагноза вероятной БА. Эксперты NIA-AA отмечают, что наличие аллеля ε4 гена аполипротеина Е недостаточно специфично [12, 22].

Критерии возможной деменции включают две формы БА: атипичную и смешанную. При атипичной форме БА когнитивные нарушения отвечают всем основным клиническим критериям деменции, но отмечается либо острое начало симптоматики, либо не имеется достаточно объективной информации о развитии заболевания. Смешанная форма БА также отвечает всем основным критериям деменции БА, но у пациентов имеется сопутствующее цереброваскулярное заболевание, либо когнитивные нарушения связаны с перенесенным инсультом, либо имеются многоочаговое или обширное поражение белого вещества головного мозга, симптомы деменции с тельцами Леви, или когнитивные нарушения могут быть связаны с другим коморбидным неврологическим заболеванием или применением лекарственных средств [22].

Использование биомаркеров несомненно повышает достоверность диагноза БА, но эксперты NIA-AA не настаивают на проведении данных исследований в обычных диагностических целях в рутинной клинической практике, что объясняют рядом причин: во-первых, основные клинические критерии имеют высокую диагностическую точность, во-вторых, критерии диагностики с биомаркерами еще нуждаются в уточнении, для чего необходимо проведение дополнительных научных исследований, и, в-третьих, в настоящее время не существует единого стандарта применения маркеров в различных регионах, а возможности исследования биомаркеров также ограничены.

Всем критериям базисной терапии соответствует селективный блокатор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин (Акатинол мемантин), внедрение которого в клиническую практику значительно расширило возможности терапии когнитивных нарушений

Возможная деменция БА с применением биомаркеров диагностируется у пациентов с клиникой деменции неальцгеймеровского характера, но с позитивными биомаркерами альцгеймеровского патологического процесса (например, у пациентов с клинической картиной деменции с тельцами Леви или лобно-височной деменции обнаруживаются положительные показатели обеих категорий биомаркеров БА). Экспертная группа отмечает, что этот подход к диагностике может меняться по мере поступления дополнительной информации о различных комбинациях биомаркеров. Нужно особо отметить, что диагноз возможной деменции БА с позитивными показателями биомаркеров патологического альцгеймеровского процесса не исключает возможности наличия иного патофизиологического состояния [12, 22].

Критерии исключения деменции БА [12]:

1. Если клиническая картина не соответствует клиническим критериям деменции БА.
2. Независимо от соответствия клиническим критериям вероятной или возможной формы деменции БА у пациента имеются достаточные доказательства друго-

го альтернативного диагноза (ВИЧ-инфекция, болезнь Гентингтона и др.), которые редко сочетаются с БА.

3. Независимо от соответствия клиническим критериям вероятной или возможной формы деменции БА показатели β -амилоида и биомаркеров нейродегенерации отрицательны.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БА

Выбор препарата на стадии деменции должен удовлетворять всем принципам базисной терапии [1]. В настоящее время этим требованиям удовлетворяют две группы препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) и обратимый ингибитор NMDA-рецепторов мемантин.

Известно, что в основе развития когнитивного дефекта при БА лежит ацетилхолинергический дефицит. В настоящее время в России для лечения БА применяются три препарата ИАХЭ: галантамин (обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы и агонист никотиновых рецепторов), ривастигмин (ингибитор ацетил- и бутирил-холинэстеразы), донепезил (обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы). Терапевтический эффект ИАХЭ является дозозависимым и в наибольшей степени проявляется при применении максимальных доз препаратов этой группы [1, 10, 15, 17]. На фоне приема ИАХЭ отмечается уменьшение выраженности когнитивных расстройств, в частности нарушений памяти, дисрегуляторных расстройств. Особенно хорошо эта группа препаратов зарекомендовала себя при наличии у пациентов психотических нарушений. Во многих исследованиях была показана эффективность ИАХЭ при легкой и умеренной степени выраженности деменции [4, 5, 10, 15]. При тяжелой деменции доказана эффективность ИАХЭ только в отношении донепезила, который рекомендован для применения на всех стадиях деменции [24]. Побочные эффекты ИАХЭ проявляются желудочно-кишечными расстройствами и проходят при отмене препарата или уменьшении его дозы, что влечет за собой снижение эффективности лечения.

Всем критериям базисной терапии соответствует селективный блокатор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин (Акатинол мемантин), внедрение которого в клиническую практику значительно расширило возможности терапии когнитивных нарушений. Глутамат – основной возбуждающий нейромедиатор головного мозга, особенно в области неокортекса и гиппокампов. Показано, что повышение активности глутаматергической системы ведет к нарушению распознавания значимого импульса на фоне возрастания «уровня фонового шума», который вызывается активацией постсинаптических рецепторов посторонней экзогенной стимуляцией. В результате развиваются нарушения внимания, повышенная отвлекаемость и ухудшение запоминания [10, 13]. Способность мемантина предупреждать гибель клеток была продемонстрирована на экспериментальных моделях БА. Было показано, что мемантин способен защищать холинергические нейроны и их окончания от повреждения, связанного не только с эксайтотоксическим эффектом, но и с токсическим действием β -амилоида, кроме того, мемантин уменьшает аномальное гипер-

фосфорилирование т-протеина и образование нейрофибриллярных клубочков, являющихся основным патоморфологическим маркером дегенеративного процесса при БА. У пациентов с БА на фоне лечения мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного т-протеина в цереброспинальной жидкости [10, 13, 24]. Schmidt et al. показали, что на фоне приема мемантина замедляется развитие атрофии гиппокампа [35]. Наличие у Акатинола мемантина нейропротективных свойств дает основание обсуждать целесообразность применения препарата на этапе умеренных когнитивных нарушений. По данным О.В. Успенской и Н.Н. Яхно [2], при лечении Акатинолом мемантином пациентов с амнестическим вариантом УКР наблюдалась положительная динамика нейрохимических маркеров дегенеративного процесса в ЦСЖ.

Эффективность Акатинола мемантина при БА показана в ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований продолжительностью около 6 мес., в том числе 3 исследования проводились у больных с умеренной и тяжелой БА и 3 исследования – у пациентов с легкой и умеренной БА [28, 29, 32, 33, 36]. Мемантин явился первым препаратом, эффективность которого была показана у больных с тяжелой деменцией (ниже 10 баллов по краткой шкале оценки психического статуса) [33, 36]. При выборе препарата у пожилых пациентов, помимо эффективности, большое значение имеет безопасность терапии. Мемантин обладает высоким профилем безопасности и переносимости по сравнению с ИАХЭ. Помимо когнитивных нарушений, при деменции отмечаются также поведенческие и психические симптомы, коррекция которых требует назначения нейролептиков. В контролируемых исследованиях было показано, что мемантин уменьшает выраженность поведенческих нарушений, раздражительности, эмоциональной лабильности и бреда, снижая, таким образом, потребность в назначении нейролептиков, применение которых может быть сопряжено с ухудшением долгосрочного прогноза [28]. Это контрастирует с результатами оценки ИАХЭ донепезила, также применявшегося у больных с умеренной и тяжелой БА. Донепезилу была свойственна более высокая частота побочных эффектов по сравнению с плацебо (особенно связанных с дисфункцией желудочно-кишечного тракта), и соответственно препарат чаще отменялся по данной причине [10, 15]. Трехлетняя открытая фаза двух клинических испытаний мемантина у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией при БА показала, что на фоне длительной терапии мемантином происходит практически двукратное замедление нарастания когнитивных нарушений [37, 38].

В ряде двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований была показана эффективность и безопасность комбинированной терапии мемантином в сочетании с ИАХЭ у пациентов с БА умеренной и тяжелой деменцией [30, 36]. Согласно полученным данным, мемантин значительно уменьшал симптомы БА по всем исследуемым критериям: когнитивной деятельности, поведению, общему состоянию и функциональной активности. Полученные данные подтвердили, что комбинированная терапия ассоциируется с клинически значимым уменьше-

нием прогрессирования БА в течение 24-недельного периода. Более того, было показано, что добавление мемантина в схему лечения пациентов, принимающих донепезил, безопасно, комбинация этих препаратов хорошо переносится, наблюдаются дополнительные преимущества в виде снижения частоты нежелательных эффектов по сравнению с монотерапией донепезилом [24].

В течение последнего десятилетия основное внимание исследователей привлекают препараты, воздействующие на патофизиологические процессы, лежащие в основе развития БА, в частности методы вакцинации и введения сывороток, направленные на снижение образования и агрегации β -амилоида и фосфорилирования тау-протеина в головном мозге. Однако это лечение в ряде случаев сопровождалось серьезными побочными эффектами и по данным причинам в настоящее время не используется в клинической практике [4, 5]. Методы иммунизации продолжают активно изучаться и разрабатываться и, возможно, в дальнейшем найдут свое применение у пациентов с доклинической стадией БА.

Ряд исследований показали связь патофизиологических изменений при БА и сахарном диабете (СД). Было показано, что при БА снижается уровень эндогенного инсулина в головном мозге, и предлагается рассматривать БА как СД 3-го типа. В настоящее время проводятся исследования эффективности препаратов инсулина (интраназального введения, так как он проникает через гематоэнцефалический барьер) при БА [15].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лекарственная терапия БА обязательно должна быть дополнена немедикаментозными методами лечения. Нефармакологическое лечение направлено на улучшение когнитивных функций и нивелирование эмоционально-аффективной симптоматики на додементной стадии болезни и поддержание повседневной активности пациента и поддержку его членов семьи на стадии деменции (рис.) [4, 5, 24].

Рисунок. Нефармакологическое лечение
(J. Mendiola-Precoma et al., 2016)



Большое значение имеет образ жизни пациента, где необходимо акцентировать внимание пациента и его родственников на поддержании физической активности (физкультура, ходьба со скандинавскими палками, плавание и т.д.), социальных контактах (посещение социальных мероприятий, встречи с друзьями), вопросах питания (предпочтение отдается низкокалорийному питанию, средиземноморской диете) и активной умственной деятельности, которая, как считается, приводит к формированию дополнительных нейрональных связей, что, в свою очередь, обеспечивает большие возможности компенсации и более позднее и медленное развитие когнитивных нарушений.

Необходимо проведение беседы с родственниками пациента и с ним самим о данном заболевании, его прогнозе, целях и тактике лечения. Для сохранения когнитивных функций у пациентов с БА большое значение имеют когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг [4, 5]. Использование когнитивного тренинга в лечении БА обя-

зательно и входит в стандарты лечения пациентов с когнитивными нарушениями. Ряд исследований (преимущественно в отношении УКР и легкой деменции) показали эффективность когнитивного тренинга, вместе с тем отмечается, что не существует стандартного протокола ведения когнитивного тренинга. В настоящее время в Европе и США когнитивный тренинг проводится в большинстве случаев с помощью специальных компьютерных программ. В России ввиду недостаточной компьютерной грамотности пожилого контингента занятия по когнитивному тренингу проводятся со специалистами в группах или индивидуально с обязательным привлечением родственников или ухаживающих лиц. Важной составляющей комплексного лечения когнитивных нарушений является тесное взаимодействие врача, пациента, его семьи, психологов и социальных работников, что обеспечивает более высокую приверженность к терапии и, как следствие, большую ее эффективность.



ЛИТЕРАТУРА

- Васенина Е.Е., Левин О.С. Дифференциальный подход к диагностике и терапии деменции. *Consilium Medicum*, 2016, 2: 71-74.
- Коберская Н.Н. Клинические, диагностические и терапевтические аспекты умеренных когнитивных нарушений амнестического типа. *Медицинский Совет*, 2015, 5: 40-45.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. (МКБ-10). Т.1 (часть 1). Женева: ВОЗ, 1995. С. 315, 510-511.
- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
- Парфенов В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*, 2015, 5: 28-33.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: рук-во для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011, 272 с.
- Albert MS, Dekosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*, 2011, 5: 270-279.
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2013. www.alz.co.uk/research/world-report-2013.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- Atri A et al. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimer's Res. & Therapy*, 2013, 5(6): 1-11.
- Bennett DA, Schneider J.A., Arvanitakis Z. et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*, 2006; 66(12): 1837-44.
- Chertkow H, Feldman HH, Jcova C et al. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(Suppl 1).
- Cummings J, Aisen P, DuBois B. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2016, 8: 39.
- Dubois B, Feldman H et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*, 2010, 5: 1118-1127.
- Godyn J, Jonczyk J et al. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacological Reports*, 2016, 68(1): 127-138.
- Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*, 2016, 139: 1211-1225.
- Hsu DC, Marshall GA. Primary and Secondary Prevention Trials in Alzheimer Disease: Looking Back, Moving Forward. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(4): 426-440.
- Jack CR, Albert MS, Knopman DS et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheim. Dement.*, 2011, 7(3): 257-62.
- Jack CR, Lowe VI et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*, 2009, 5: 1355-1365.
- Jack CR, Knopman DS et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 2010, 5: 119-128.
- Katzman R. Education and prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 1993, 43: 13-20.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*, 2011, 5: 263-269.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 1984, 34: 939-944.
- Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, 2016: 17.
- Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI et al. PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, 2006, 5: 446-452.
- Morris JC, Storandt M et al. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in 'normal' aging: evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 1996, 5: 707-719.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment. *J. int. med*, 2004, 256(3): 183-194.
- Petersen KA. Compliance and practical considerations in the management of Alzheimer's disease with memantine. *Eur J Neurology*, 2007, 14(1): 1107.
- Peskind ER, Potkin SG, Pomara N et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14: 704-15.
- Porsteinsson A, Grossberg G, Mintzer J, Olin J. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res*, 2008, 5(1): 83-89.
- Racine AM, Clark LR, Berman SE et al. Associations between performance on an abbreviated CogState battery, other measures of cognitive function, and biomarkers in people at risk for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2016 October 18, 54(4): 1395-1408.
- Reisberg B, Doody R, Stoffer A, Schmitt F et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1333-41.
- Reisberg B, Doody R, Stoffer A et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 2006, 63: 49-54.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*, 2011, 5: 280-292.
- Schmidt R, Ropele S, Ebenbauer B et al. Memantine effects on brain volume, glucose metabolism and cognition in AD patients. *Eur J Neurology*, 2007, 14(1): 2526.
- Tariot PT, Farlow MR, Grossberg GR et al. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2004, 291: 317-24.
- Tocco M, Resnick EM, Graham S et al. Cognitive effects of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a responder analysis. *Eur J Neurology*, 2007, 14(1): 1098.
- Winblad B, Jones R, Wirth Y et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 24: 20-7.

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В статье приведены современные данные о причинах развития, методах диагностики и подходах к лечению болезни Альцгеймера. Особое внимание уделено патогенетической и симптоматической терапии этого заболевания, а также нелекарственным методам лечения.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, этиология, патогенез, ранняя диагностика, базисное симптоматическое лечение, ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы, блокаторы NMDA-рецепторов, акатинола мемантин, гантенерумаб, холина альфосцерат, Глиатилин.

**I.S. PREOBRAZHenskAYA, MD, Prof., Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia
MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND THERAPY OF ALZHEIMER DISEASE**

The article presents modern data on the causes of development, diagnostic methods and treatment approaches of Alzheimer's disease. Special attention is given to pathogenetic and symptomatic therapy of this disease, as well as non-drug treatments.

Keywords: Alzheimer's disease, etiology, pathogenesis, early diagnosis, basic symptomatic treatment, central acetylcholinesterase inhibitors, NMDA receptor-blockers, akatinol memantine, Gantenerumab, alpha glycerol phosphoryl choline, Gliatilin.

Больше Альцгеймера (БА) – самая частая причина снижения когнитивных функций в пожилом возрасте. Частота БА неуклонно возрастает, что связано с несколькими причинами – старением населения, распространением сердечно-сосудистой патологии, а также с некоторыми особенностями получения и усвоения информации, физической и психической активности человека в современном мире. Рост заболеваемости БА настолько высок, что ВОЗ объявила XXI в. веком эпидемии БА [2, 3, 16, 24, 25, 32].

Исследования, проведенные к настоящему времени, позволили узнать многое о БА. Так, БА – генетически детерминированное заболевание, в основе которого лежит отложение в веществе головного мозга амилоидного белка – токсичного соединения, состоящего из 42 аминокислот и являющегося причиной гибели нервных клеток [2, 8, 19, 20]. Основные генетические дефекты при БА так или иначе связаны с катаболизмом предшественника амилоидного белка – соединения, в норме представленного в мембране и цитоскелете нейрона. В результате недостаточной или, напротив, избыточной активации ферментов, ответственных за катаболизм предшественника амилоидного белка, вместо растворимых субъединиц образуется нерастворимый и, как было сказано выше, токсичный амилоидный белок. Типичными мутациями, влияющими на образование амилоидного белка, являются мутации гена, кодирующего непосредственно предшественник амилоидного белка БА (amyloid precursor protein, APP, 21-я хромосома), а также генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие APP: пресенилин 1 (14-я хромосома), пресенилин 2 (1-я хромосома). Носительство четвертой изоформы аполипопротеина Е (АПОЕ 4) прямо не связано с амилоидным каскадом, но, как показали многочисленные исследова-

ния, люди с гетеро- или гомозиготным носительством этой изоформы имеют достоверно более высокие шансы заболеть БА [29].

До недавнего времени существовала гипотеза, согласно которой частота развития БА непосредственно зависит от возраста. Проведенные недавно эпидемиологические исследования «80+» и «90+» показали [18], что зависимость развития БА от возраста не является линейной. Так, действительно, частота развития БА увеличивается с возраста 50 до 75–80 лет; у людей старше 80 и тем более старше 90 лет частота распространения БА, напротив, снижается. Таким образом, БА не связана напрямую с естественным старением человека; здоровое долголетие без снижения памяти типично для старых людей.

БА – генетически детерминированное заболевание, в основе которого лежит отложение в веществе головного мозга амилоидного белка – токсичного соединения, состоящего из 42 аминокислот и являющегося причиной гибели нервных клеток

Ферменты, участвующие в метаболизме церебрального ацетилхолина, ускоряют отложение амилоидного белка в головном мозге, поэтому вначале он откладывается в структурах, богатых ацетилхолином, – медиобазальных отделах лобной коры и ядре Мейнерта. Эти структуры, в свою очередь, в значительной степени вовлечены в процессы памяти. Таким образом, нарушение памяти становится первым и затем – при дальнейшем развитии заболевания – наиболее значимым симптомом БА. Морфологически отложение амилоидного белка в головном мозге проявляется сенильными бляш-

ками (собственно отложением амилоидного белка), нейрональной дегенерацией, образованием нейрофибриллярных сплетений (возможно, как следствие нейродегенерации), микроглиальной активацией [2, 8, 16, 19, 20, 32]. Нейрофибриллярные сплетения состоят преимущественно из тау-протеина – белка, являющегося основой цитоскелета нейрона.

Исследования последних лет показывают, что тау-протеин может быть не только морфологическим эквивалентом гибели церебральных нейронов, но и сам, и даже в значительной степени, вовлекаться в патогенез БА. Так, клинко-морфологические наблюдения пациентов с клиническими проявлениями БА показали, что в ряде случаев при типичной картине болезни нет отложений церебрального амилоидоза. Было выдвинуто предположение, что не только отложение токсического амилоидного белка, но и измененное, патологическое строение тау-белка и, как следствие, нейронального цитоскелета лежит в основе развития БА: нейроны в таком случае менее жизнеспособны, подвержены гибели, в том числе и при отложении церебрального амилоида. Роль тау-протеина в развитии БА – одна из важнейших тем исследования БА последних лет. Предпринимаются попытки функциональной нейровизуализации с определением строения церебрального тау-белка и его концентрации интрацеребрально и в ликворе, а также взаимосвязи клинических симптомов и уровня тау-белка и т. д. [14].

БА – медленно текущее заболевание. Первым проявлением болезни является изменение уровня амилоида и тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов, при этом уровень амилоидного белка снижается, а уровень тау-протеина повышается (табл. 1) [15]. Неизвестно, когда точно, считая от момента развития БА, появляются эти симптомы, однако непосредственно клинические проявления: легкая забывчивость, субъективное ощущение плохой памяти – развиваются в среднем через 10–15 лет от дебюта БА. Часто на этапе первых клинических проявлений БА нейропсихолог еще не может диагностировать заболевание, поскольку существующие нейропсихологические методы исследования недостаточно чувствительны к столь легким нарушениям памяти. В этой связи пациент, субъективно ощущающий снижение памяти, должен быть осмотрен дважды с интервалом в 6 меся-

цев, и при сохранении либо усилении впечатления о снижении памяти ему должна быть рекомендована дополнительная диагностика с определением уровня маркеров БА (амилоид и тау-белок) в ЦСЖ.

Патогенетическая антиамилоидная терапия направлена на снижение уровня амилоидного белка в веществе головного мозга либо на уменьшение его продукции вследствие изменения активности ферментов, участвующих в его создании и расщеплении (активация α -секретазы либо ингибирование β - и γ -секретаз)

Факторами, провоцирующими развитие БА, являются сопутствующая сердечно-сосудистая патология, в том числе и перенесенные пациентом инсульты, черепно-мозговая травма, низкий уровень образования. В развитии сердечно-сосудистой патологии и БА много общего. Так, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, курение, низкая физическая активность, гипергомоцистеинемия являются факторами риска как для сосудистого поражения головного мозга, так и для БА. Инсульт, как и черепно-мозговая травма, может быть фактором, провоцирующим развитие уже существующей, но пока не проявляющейся клинически БА.

Низкий уровень образования и снижение умственной активности в современном информационном пространстве, предположительно, снижают количество межнейрональных взаимодействий и синаптических церебральных связей. При развитии нейродегенеративного поражения головного мозга у пациента с низкой познавательной активностью когнитивный резерв, то есть количество нейронов, потенциально способных взять на себя функцию погибших клеток, будет меньше, чем когнитивный резерв пациента, постоянно получающего интеллектуальные нагрузки. В таком случае декомпенсация наступит раньше и первые симптомы болезни разовьются тогда, когда пациент с высоким когнитивным резервом будет еще казаться здоровым.

Интересны данные о взаимосвязи эмоционального состояния пациентов и БА. Так, несколько исследований показали, что пациенты с БА достоверно более тревожны в течение жизни [34]. У них также достоверно чаще встречаются нарушения сна, преимущественно в виде бессонницы. Этот факт тем более интересен, учитывая, что колебания концентрации амилоидного белка в веществе головного мозга и ЦСЖ цикличны и зависят от времени суток – ночью уровень амилоидного белка в ЦСЖ повышается. Таким образом, сон – состояние, способствующее естественному выведению амилоидного белка из вещества головного мозга [33]. Исследования особенностей сна у пациентов на ранних стадиях БА и на доклиническом этапе представляются исключительно важными, – возможно, снижение количества и качества сна может быть первым симптомом БА.

Частота распространения БА в популяции одинакова вне зависимости от расы и страны проживания. Однако

Таблица 1. Стадии болезни Альцгеймера

1. Клиническая стадия:

- стадия деменции
- стадия умеренных когнитивных нарушений
- стадия повышенной забывчивости

2. Инструментальная (доклиническая) стадия:

- атрофия больших полушарий головного мозга
- гипоперфузия, гипометаболизм вещества больших полушарий головного мозга

3. Нейрохимическая (доинструментальная) стадия:

- изменение концентрации биомаркеров в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)
- генетические изменения

существуют данные о низком уровне заболеваемости и распространенности БА в некоторых странах [2, 29, 31]. Предполагается, что различия в заболеваемости БА являются следствием разной распространенности сердечно-сосудистой патологии, сосудистых факторов риска и прямо не связаны с БА.

Очевидно, что БА должна быть выявлена как можно раньше [2, 25, 32]. Существующие методы нейropsychологического исследования позволяют определить типичные для этого заболевания признаки только на этапе умеренных когнитивных расстройств. Таким образом, необходимо создавать другие нейropsychологические шкалы, пригодные для ранней диагностики БА, а также использовать в диагностике методы, помогающие выявить БА максимально рано: анализ биомаркеров в ЦСЖ, функциональную магнитно-резонансную томографию – для выявления атрофии медиальных отделов височной доли, гиппокампа, миндалин, задней части поясной извилины [11, 17, 28], позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), позволяющую выявить функционально гипоактивные зоны коры головного мозга (оценка перфузии и метаболизма глюкозы) и непосредственно отложение амилоидного белка в головном мозге (с использованием питебургской субстанции В) [12, 17]. Важными представляются также и новые методы генетической диагностики этого заболевания, определение генов, значимых для развития этого заболевания.

Результаты двойного слепого рандомизированного многоцентрового исследования ASCOMALVA показали высокую эффективность комбинации холина альфосцерата и донепезила

Очевидно, что для установления диагноза БА не требуется наличия у пациента деменции.

С целью максимально ранней и точной диагностики БА В. Dubois и соавт. были предложены новые, т. н. исследовательские, критерии БА (табл. 2).

Таблица 2. Исследовательские критерии диагноза болезни Альцгеймера (по В. Dubois и соавт., 2007) [2, 25]

Нарушения памяти:

- постепенно прогрессирующие (в течение не менее шести месяцев), по свидетельству пациента или родственников;
- подтвержденные нейropsychологическим тестированием; при этом нарушения касаются только эпизодической памяти и не корректируются подсказками при воспроизведении или предоставлении множественного выбора

Один из следующих признаков:

- атрофия медиальных отделов височной доли по данным нейровизуализации;
- специфические для БА изменения в ЦСЖ (уменьшение содержания амилоидных олигомеров, увеличение содержания тау-протеина);
- гипометаболизм височно-теменных отделов или церебральный амилоидоз по данным ПЭТ

Данные критерии позволяют с высокой степенью достоверности устанавливать диагноз БА у пациентов на стадии умеренных когнитивных нарушений и деменции. К сожалению, более легкие формы БА пока могут быть выявлены лишь инструментально.

Гантнерумаб легко проникает через гематоэнцефалический барьер, связывается с амилоидным белком и активирует микроглию. Микроглиально-опосредованный механизм фагоцитоза бляшек может выступать основным механизмом действия данного лекарственного препарата

Современный подход к лечению БА основывается на необходимости назначения как можно более раннего патогенетического лечения. К патогенетическому лечению данного заболевания относятся препараты, уменьшающие выраженность сердечно-сосудистой патологии, сосудистых факторов риска, и препараты, уменьшающие амилоидогенез.

Пациент с БА должен быть тщательно осмотрен на предмет наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии – артериальной гипертензии, гиперлипидемии, нарушения ритма сердца, гиперкоагуляции, курения, повышенной массы тела, сахарного диабета. Уменьшение выраженности сопутствующей сердечно-сосудистой патологии позволит снизить скорость прогрессии БА, а при условии назначения правильного лечения на ранних стадиях БА – отсрочить наступление деменции [2, 25, 32].

Пациент должен быть информирован о необходимости достаточной физической и умственной нагрузки. Известно, что умеренная физическая активность способствует снижению скорости прогрессии БА; в сочетании с когнитивной нагрузкой (когнитивно-моторный тренинг) она, наряду с профилактикой и лечением сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, является основным методом лечения БА на доклинической стадии, стадии легкой забывчивости и в значительной степени демонстрирует свою эффективность у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами [2, 9, 13, 26]. При достижении пациентом деменции когнитивно-моторный тренинг не следует прекращать: даже при тяжелой деменции систематические занятия оказывают положительное влияние на качество жизни пациентов, улучшают адаптацию к повседневным нагрузкам и даже несколько снижают выраженность поведенческих расстройств. Нелекарственные методы лечения когнитивных нарушений у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми когнитивными расстройствами получили широкое распространение в странах Европы и Америки, войдя в стандарты лечения этих пациентов [25].

Патогенетическая антиамилоидная терапия направлена на снижение уровня амилоидного белка в веществе головного мозга либо на уменьшение его продукции вследствие изменения активности ферментов, участвующих

щих в его создании и расщеплении (активация α -секретазы либо ингибирование β - и γ -секретаз). Препараты, оказывающие влияние на образование амилоидного белка, находятся в стадии экспериментальных исследований; к сожалению, эти препараты демонстрируют высокую токсичность, делающую невозможным их клиническое использование [30].

Наиболее изученный метод патогенетического лечения БА – пассивная иммунизация. Этот метод основывается на введении моно- или поликлональных антител, связывающих и выводящих из головного мозга амилоидный белок. Представлены данные клинических исследований двух препаратов – соланезумаба [27] и гантенерумаба [21, 22]. В настоящее время наиболее изученным и зарекомендовавшим себя препаратом является гантенерумаб.

Гантенерумаб – первый лекарственный препарат, созданный на основе полностью человеческих анти $A\beta$ -моноклональных антител. Препарат обладает высокой способностью связывать и удалять бета-амилоид из вещества головного мозга. Гантенерумаб легко проникает через гематоэнцефалический барьер, связывается с амилоидным белком и активирует микроглию. Микроглиально-опосредованный механизм фагоцитоза бляшек может выступать основным механизмом действия данного лекарственного препарата [21, 22]. Проведенные исследования показывают высокую эффективность и достаточную безопасность этого препарата: в сентябре 2015 г. успешно

завершена стадия двойного слепого плацебо-контролируемого исследования гантенерумаба при БА, достигшей степени деменции. Исследование переведено в стадию открытых клинических исследований.

В базисной симптоматической терапии БА предпочтение отдается препаратам из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, донепезил, галантамин). Основой для этого предпочтения являются выраженный ацетилхолинергический дефицит при БА, раннее и наиболее грубое страдание ацетилхолинергических структур и путей и вовлечение ферментов, участвующих в метаболизме ацетилхолина, в амилоидогенез [16, 24, 25].

Для дополнительного усиления действия ингибиторов ацетилхолинэстеразы и восполнения дефицита церебрального ацетилхолина используется холина альфосцерат

Препараты назначаются на стадии деменции. В лечении должен соблюдаться принцип назначения максимально высоких доз уже на ранних стадиях болезни, постоянное и непрерывное лечение. Препараты оказывают положительное влияние не только на выраженность когнитивных нарушений, но и на степень поведенческих расстройств, улучшают адаптацию пациента в повседневной жизни. Лечение считается эффективным при улучшении или

ГЛИАТИЛИН®

Холина альфосцерат

УНИКАЛЬНЫЙ ДОНОР АЦЕТИЛХОЛИНА (АХ) ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОЗНАНИЯ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

- ★ увеличивает количество АХ за счет синтеза новых молекул
- ★ восполняет дефицит эндогенного АХ до физиологической нормы, оказывая активирующее, но НЕ возбуждающее действие
- ★ поставляет фосфатидилхолин для восстановления и стабилизации мембран нейронов
- ★ активирует факторы роста нервной ткани, усиливая нейроно-, синапто- и миелиногенез
- ★ нивелирует последствия стрессовых адренергических реакций

Применяется:

- по 1 ампуле в/м в сутки в течение 9-15 дней;
- затем по 1-2 капсулы утром + 1 капсулу во второй половине дня в течение 1-6 месяцев

Форма выпуска:

- ампулы 1000 мг/4 мл, 3 ампулы в упаковке
- капсулы по 400 мг, 14 капсул в упаковке



ITALFARMACO

www.cscrussia.info

СЭЕ LTD
«Си Эс Си ЛТД»

Реклама

отсутствии ухудшения в течение 3 месяцев терапии. Для снижения выраженности побочных эффектов используются препараты с замедленным высвобождением активного вещества (трансдермальная система или пролонгированная пероральная форма).

Правильный подход к выявлению, диагностике и лечению БА основывается на максимально раннем, желательном доклиническом, выявлении симптомов болезни, своевременном патогенетическом лечении заболевания, профилактике сердечно-сосудистой патологии

При достижении пациентом стадии умеренной или тяжелой деменции в лечение может быть добавлен антагонист рецепторов к N-метил-D-аспартату (NMDA) акарином мемантином [2, 3, 24]. Исследования показали, что препараты этой группы также эффективны в лечении легкой деменции и умеренных когнитивных расстройств. Как и ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты NMDA-рецепторов уменьшают скорость прогрессии симптомов заболевания у пациентов с БА. Хороший эффект отмечен также и в отношении коррекции поведенческих расстройств.

Для дополнительного усиления действия ингибиторов ацетилхолинэстеразы и восполнения дефицита церебрального ацетилхолина используется холина альфосцерат. Оригинальный препарат этой группы (Глиатилин) длительно изучался в международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях и обладает достаточной доказательной базой, позволяющей свидетельствовать о доказанной эффективности его использования в комбинированной терапии БА [2–6].

Холина альфосцерат (Глиатилин) содержит до 40,5% защищенного электрически нейтрального холина. Механизм действия препарата основан на расщеплении холина альфосцерата на холин и глицерофосфат под действием ферментов кишечника. Полученный холин проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в головной мозг, где служит основой для образования ацетилхолина. Глицерофосфат, являясь предшественником фосфолипидов мембраны нейронов, стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает их пластичность [4–6].

Клиническая эффективность и переносимость холина альфосцерата была изучена в нескольких клинических исследованиях.

В мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [10] была оценена эффективность холина альфосцерата в дозе 400 мг 3 раза в день при его применении в течение 180 дней. Когнитивные функции исследовались с помощью стандартных нейропсихологических шкал (Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-Gog, Mini-Mental State Examination; MMSE, Clinical Global Impression).

В исследование был включен 261 пациент с БА в возрасте 60–80 лет (средний возраст пациентов составил $72,2 \pm 7,5$ года в основной группе и $71,7 \pm 7,4$ года в группе плацебо). 132 пациента составили основную группу, 129 пациентов – группу плацебо. Оценка состояния пациентов проводилась в начале исследования, через 90 и 180 дней от начала исследования.

Проведенное исследование показало, что у пациентов основной группы отмечалось достоверное улучшение когнитивных функций как по сравнению с базовым уровнем, так и по сравнению с группой плацебо через 90 и 180 дней лечения. В группе плацебо было зафиксировано отсутствие изменений или ухудшение состояния пациентов. Была констатирована хорошая переносимость препарата и малая частота нежелательных побочных эффектов.

L. Parnetti и соавт. [23] в обзоре 13 клинических исследований приводят данные об эффективности холина альфосцерата у 1 570 пациентов с БА и сосудистой деменцией.

Наибольшая эффективность отмечена при комбинации холина альфосцерата и ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Так, результаты двойного слепого рандомизированного многоцентрового исследования ASCOMALVA (Effect of association between a ChE-I and choline alphascerate on cognitive deficits in Alzheimer's disease associated with cerebrovascular injury – «Влияние комбинации ингибиторов ацетилхолинэстеразы и холина альфосцерата на когнитивные расстройства при БА, сочетающейся с цереброваскулярным заболеванием») показали высокую эффективность комбинации холина альфосцерата и донепезила [5]. Пациенты получали донепезил и плацебо (группа плацебо) или донепезил и холина альфосцерат (основная группа); эффективность терапии оценивалась через 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения. Когнитивные функции, поведение пациентов, повседневная активность и адаптация оценивались с помощью стандартных шкал (MMSE, ADAS-Gog, Neuropsychiatric Inventory, Basic Activities of Daily Living scale, Instrumental Activities of Daily Living rating scale). Было установлено, что использование комбинации донепезила и холина альфосцерата имеет преимущества над приемом только донепезила.

Глицерофосфат, являясь предшественником фосфолипидов мембраны нейронов, стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает их пластичность

Важнейший момент лечения – психологическая адаптация пациентов с БА и их родственников к новым условиям жизни и возможному дальнейшему развитию заболевания. Появление депрессии у пациента и его ухаживающего лица является обязательным; врачу необходимо предупреждать об этом, своевременно выявлять признаки выгорания или депрессии, оказывать необходимую поддержку. Хороший эффект получен в группах совмест-

ных занятий пациентов и их ухаживающих лиц (школа пациентов).

Таким образом, правильный подход к выявлению, диагностике и лечению БА основывается на максимально раннем, желательно доклиническом, выявлении симптомов болезни, своевременном патогенетическом лечении заболевания, профилактике сердечно-сосудистой патологии. В лечение пациентов обязательно должны быть

включены нелекарственные методы лечения (психотерапия, психологическая поддержка, когнитивно-моторный тренинг). При достижении пациентом стадии деменции лечение в первую очередь должно быть направлено на снижение скорости прогрессии болезни и уменьшение дефицита церебрального ацетилхолина: ингибиторы ацетилхолинэстеразы в качестве моно- или комбинированной терапии с препаратами холина альфосцерата.



ЛИТЕРАТУРА

- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М., 2001, 160 с.
- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М., 2014, 224 с.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменция, руководство для врачей. 3-е изд. М.: «МЕДпресс-информ», 2011: 53-75.
- Amenta F, Tayebati SK, Vitali D, Di Tullio MA. Association with the cholinergic precursor choline alfoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: an approach for enhancing cholinergic neurotransmission. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127: 173-179.
- Amenta F et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. *J. Neurol. Sci.*, 2012 Nov 15, 322(1-2): 96-101.
- Amenta F et al. Association with the cholinergic precursor choline alfoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: an approach for enhancing cholinergic neurotransmission. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127(2): 173-9.
- Barnes DE, Yaffe K, Belfor N, Jagust WJ, DeCarli C, Reed BR, and Kramer JH. Computer-Based Cognitive Training for Mild Cognitive Impairment: Results from a Pilot Randomized, Controlled Trial Alzheimer Dis Assoc Disord. Author manuscript; available in PMC 2010 Jul 1. Published in final edited form as: *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2009 Jul-Sep, 23(3): 205-210.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1991, 82: 239-259.
- Colcombe S & Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological science*, 2003, 14(2): 125-130.
- De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther*, 2003, 25(1): 178-193.
- Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, Beckett LA, de Toledo-Morrell L. 2001. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 22: 747-754.
- Edison P, Archer HA, Hinz R, Hammers A, Pavese N, Tai YF, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology*, 2007, 68: 501-508.
- Gates N, Fiatarone Singh MA, Sachdev PS & Valenzuela M. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2013, 21(11): 1086-1097.
- Iqbal K, del C Alonso A, Chen S et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 2005 January 3, 1739(Issues 2-3): 198-210.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 119-128.
- Jay L, Whitwell JL. Dementia and Alzheimer's disease: A new direction. The 2010. Foster Memorial Lecture. Longitudinal imaging: change and causality. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21: 410-416.
- Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspective Medicine*, 2012 April, 2(4): a006213.
- Kawas CH, Kim RC, Sonnen JA, Bullain SS, Trieu T, Corrada MM. Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Neurology*, 2015 Jul 15. PMID: 26180144.
- Koenigs-Knecht-Talboo J, Meyer-Luehmann M, Parsadanian M, et al. Rapid microglial response around amyloid pathology after systemic anti-Abeta antibody administration in PDAPP mice. *J Neurosci*, 2008, 28(52): 14156-14164.
- Magnoni S, Brody DL. New perspectives on amyloid- β dynamics after acute brain injury. *Arch Neurol*, 2010, 67: 1068-1073.
- Novakovic D, Feligioni M, Scaccianoce S, Caruso A, Piccinin S, Schepisi Ch, Errico F, Mercuri NB, Nicoletti F, Nisticò R. Profile of gantenerumab and its potential in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 2013, 7: 1359-1364.
- Ostrowitzki S, Deptula D, Thurfjell L, et al. Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab. *Arch Neurol*, 2012, 69(2): 198-207.
- Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*, 2001, 122: 2041-55.
- Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*, 2008, 148: 370-378.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack Jr CR, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Help. Alzheimers Dement*, 2011 May, 7(3): 280-292.
- Rosen AC, Sugiura L, Kramer JH, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JD. Cognitive Training Changes Hippocampal Function in Mild Cognitive Impairment. *A Pilot J Study Alzheimers Disease*, 2011, 26(Suppl 3): 349-357.
- Samadi H, Sultzer D. Solanezumab for Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11(6): 787-798.
- Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci*, 2002, 99: 4703-4707.
- Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, Bis JC, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA*, 2010, 303: 1832-1840.
- Toyn JH, Rowley A, Matsuo Y, Tomita T, Imbimbo BP. γ -Secretase Pharmacology: What Pharmacology Will Work for Alzheimer's Disease? *Int J Alzheimers Dis*, 2013, 2013: 849128.
- Veld BA, Launer LJ, Breteler MM, Hofman A, Stricker BH. Pharmacologic agents associated with preventive effect on Alzheimer's disease: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev*, 2002, 24: 248-268. [PubMed: 12762096].
- Weiner MW. Commentary on Diagnosis of Alzheimer's disease: two decades of progress. Central role of technology in the treatment and prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2005, 1: 112-113.
- Lulu Xie et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 2013, 342: 373.
- Noh HJ, Joo EY, Kim ST et al. The Relationship between Hippocampal Volume and Cognition in Patients with Chronic Primary Insomnia. *J Clin Neurol*, 2012, 8(2): 130-138.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ РАССТРОЙСТВА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МИГРЕНЬЮ

Мигрень и цереброваскулярные заболевания являются коморбидными расстройствами, которые широко распространены в популяции. Тесные взаимоотношения между этими состояниями продемонстрированы данными эпидемиологических, клинических исследований, а также экспериментальными исследованиями их патофизиологии. У пациентов с мигренью наблюдается отчетливое повышение риска ишемического инсульта, особенно при наличии факторов риска, таких как женский пол, присутствие симптомов ауры, курение, использование гормональных контрацептивов и высокая частота приступов мигрени. Несмотря на обилие исследований, посвященных профилактике мигрени, до сих пор разработанных стратегий модификации ее лечения у пациентов с сопутствующей патологией не разработано. Между тем некоторые исследования достаточно убедительно демонстрируют преимущества некоторых терапевтических подходов, применение которых могло бы оптимизировать ведение пациентов с этими часто сосуществующими расстройствами.

Ключевые слова: мигрень, мигренозный инфаркт, ишемический инсульт, инсульт молодого возраста, профилактика инсульта, профилактическое лечение мигрени.

G.R. TABEEVA, MD, Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
MIGRAINE-ASSOCIATED CEREBROVASCULAR DISORDERS

Migraines and cerebrovascular diseases are comorbid disorders that are widespread in the population. The close relationship between these states is demonstrated by epidemiological, clinical studies, as well as by pilot studies of their pathophysiology. Patients with migraines have a clear increase in the risk of ischemic stroke, especially when there are risk factors such as female sex, presence of aura symptoms, smoking, hormonal contraceptive use and high incidence of migraines. Despite the abundance of migraine studies, no strategies have been developed to modify her treatment for patients with attendant pathology so far. In the meantime, some studies have convincingly demonstrated the advantages of some therapeutic approaches, which could be used to optimize management of these patients with these frequently co-existing disorders.

Keywords: migraine, migraineous infarction, ischemic stroke, stroke of a young age, prevention of stroke, preventive treatment of migraine.

Сложные взаимоотношения между мигренью и инсультом обсуждаются уже более 40 лет [1]. Мигрень является весьма распространенным в популяции заболеванием. У нее множество форм и проявлений, а также сопутствующих расстройств, некоторые из них видоизменяют традиционные взгляды на мигрень как доброкачественное, прогностически благоприятное заболевание. Характерными для мигрени коморбидными расстройствами являются различные заболевания невро-васкулярной природы, такие как артериальная гипертензия, синдром Рейно, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и др. [2]. Но среди них инсульты занимают особое место ввиду тесной клинко-патофизиологической связи этих состояний и потенциально иных терапевтических и профилактических стратегий ведения пациентов с этими коморбидными состояниями [3].

Все случаи инсультов, происходящих у пациентов с мигренью с аурой, можно условно подразделить на две категории: инсульты, развивающиеся в тесных временных рамках приступа мигрени (мигренозный инфаркт), и инсульт, возникающий у пациента с мигренью с аурой вне приступа головной боли (мигрень-ассоциированный инсульт).

РИСК ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ

Мигрень и ишемический инсульт (ИИ) являются двумя распространенными заболеваниями. Распространенность мигрени в популяции составляет 21% среди женщин и 6%

среди мужчин [4]. Заболеваемость ИИ составляет в среднем 2/1000 случаев среди лиц старше 65 лет [5]. Хорошо известно, что у части пациентов с мигренью некоторые преходящие симптомы ауры могут имитировать очаговые неврологические проявления, характерные для острых ишемических нарушений мозгового кровообращения, прежде всего транзиторных ишемических атак (ТИА). Хотя, исходя из клинических наблюдений за пациентами с мигренью, давно замечены тесные взаимоотношения между мигренью и ИИ: впервые данные о двукратном повышении риска инсульта у женщин с мигренью были показаны в обсервационном исследовании Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women в 1975 г. [6]. С этого времени накопилось достаточное количество данных эпидемиологических исследований, демонстрирующих связь мигрени прежде всего с аурой, с риском ИИ. Более того, исследования нейровизуализации показывают более высокую частоту субклинических инфарктов мозга у пациентов с мигренью, которые чаще выявляются в заднем бассейне кровообращения, а у женщин, страдающих мигренью, частота выявления поражения белого вещества существенно выше, чем у женщин без головной боли [7, 8].

Существует по крайней мере три метаанализа, которые показывают, что есть все основания рассматривать мигрень с аурой как фактор риска ИИ. Метаанализ, проведенный M. Etmann с соавт., показал, что относительный риск (ОР) ИИ у лиц с мигренью в целом составил 2,16 [9]. При этом максимальным он был в подгруппе пациентов с мигренью с аурой (ОР = 2,27) по сравнению с лицами с

мигренью без ауры (OR = 1,83). Самый высокий уровень ОР наблюдался у женщин с мигренью, принимающих пероральные контрацептивы (OR = 8,72).

В другом метаанализе, опубликованном M. Schurks с соавт. [10], проанализировано 25 различных исследований, которые в совокупности продемонстрировали, что наиболее значимое увеличение риска ИИ наблюдалось при мигрени с аурой (OR = 2,16), тогда как при мигрени без ауры степень увеличения риска не достигала уровня статистической значимости. При этом у женщин с мигренью наблюдалось увеличение риска ИИ в 2,08 раза по сравнению с женщинами, не страдающими мигренью. В этом исследовании получены данные о крайне высоком риске ИИ у пациентов женского пола при наличии таких факторов, как возраст моложе 45 лет (OR = 2,65), использование гормональных контрацептивов (OR = 7,02) и курение (OR = 9,03) [10].

J.T. Spector с соавт. позже опубликовали метаанализ 21 исследования (13 обсервационных и 8 когортных), в которые было включено 622 380 пациентов [11]. Относительный риск ИИ в этой популяции больных с мигренью по сравнению с лицами без мигрени составил 2,04 с максимальными значениями для мигрени с аурой (OR = 2,25) по сравнению с мигренью без ауры (OR = 1,24). В целом у женщин с мигренью он был выше в 2,43 раза по сравнению с таковым у женщин без мигрени.

В проблеме ассоциации мигрени с ИИ особого внимания заслуживает обсуждение влияния частоты приступов мигрени как ключевого маркера тяжести и прогрессирования заболевания на риск развития ИИ. В сравнительных исследованиях показано, что риск ИИ нарастает по мере учащения приступов мигрени. Так, у лиц с мигренью с аурой в возрасте 20–40 лет при частоте приступов ≥ 13 в год отмечалось 10-кратное увеличение риска ИИ [1]. Данные, полученные в масштабном исследовании the Women's Health study, в которое вошло 5 130 женщин с мигренью, подтвердили высокий риск ИИ у женщин с мигренью [12]. При мигрени с аурой с частотой приступов по крайней мере 1 в неделю (OR = 4,25) риск был выше в сравнении с лицами, страдавшими менее частыми приступами (OR = 1,99). Таким образом, масштабные исследования показывают наиболее тесные взаимоотношения с ИИ у пациентов с мигренью с аурой, и на увеличение риска влияют такие факторы, как женский пол, использование контрацептивов и высокая частота приступов головной боли.

МИГРЕНОЗНЫЙ ИНФАРКТ

Мигренозный инфаркт – это осложнение приступа мигрени с аурой. Его распространенность в популяции достигает 1,4–3,4/100 000, что, по данным больших регистров инсультов, составляет 0,2–0,5% всех случаев ИИ [8]. В соответствии с международной классификацией головных болей (ICHD-3) мигренозный инфаркт определяется как приступ мигрени с аурой, при котором один или более симптомов ауры длится дольше 60 мин и нейровизуализация демонстрирует ишемическое повреждение мозга в соответствующей зоне [13]. Наиболее распро-

страненным феноменом мигренозного инфаркта является зрительная аура, которая является самым частым типом ауры (82,3%), менее частыми симптомами являются сенсорные феномены и афазия.

Это осложнение в основном поражает молодых женщин с анамнезом мигрени с аурой. При этом 65–82% случаев мигренозных инфарктов происходят в заднем бассейне кровообращения, чаще – в мозжечке [8]. Это, в частности, характерно для такой редкой формы, как семейная гемиплегическая мигрень. При нейровизуализации часто выявляются множественные ишемические очаги, обычно округлой или овальной формы, со средним диаметром около 7 мм [8]. У лиц с мигренью магнитно-резонансная томография, особенно в T2-взвешенном и режиме FLAIR, часто выявляет мелкие, обычно множественные очаги гиперинтенсивности, типично локализованные перивентрикулярно или в глубинных отделах белого вещества, что обозначают термином «поражения белого вещества, лейкоэнцефалопатия (white matter lesions, WML)» [14]. Хотя эти изменения неспецифичны для мигрени, их распространенность, по разным данным, колеблется от 4 до 59% случаев среди лиц с мигренью, что значительно чаще, чем у лиц без мигрени [15]. Точная этиология и клиническое значение этих изменений остаются непонятными. Некоторые наблюдения показывают нарастание интенсивности этих изменений с увеличением частоты приступов мигрени (при частоте ≥ 1 приступа в месяц OR = 2,6) [8]. При этом исследования возможной связи WML с особенностями когнитивного статуса у пациентов с мигренью не показали никакой ассоциации [16], хотя, по некоторым данным, имеется закономерное увеличение риска ИИ при нарастании объема WML [12]. Эти взаимоотношения требуют дальнейшего изучения.

В целом у лиц, перенесших мигренозный инфаркт, прогноз заболевания благоприятный: в большинстве случаев отмечается полный регресс симптомов и лишь в единичных случаях остаются резидуальные проявления. Повторные эпизоды мигренозных инфарктов нехарактерны.

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ АССОЦИИЦИИ МИГРЕНИ И ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Существует несколько гипотез, объясняющих повышенный риск ИИ у лиц с мигренью. Во-первых, в процессе формирования приступа мигрени происходят нейроваскулярные изменения, способные predisposing к возникновению ИИ. Во-вторых, в основе этих ассоциаций могут лежать общие патофизиологические факторы. В-третьих, некоторые генетические расстройства могут одновременно проявляться как приступами мигрени, так и манифестацией острого цереброваскулярного заболевания.

В качестве основного патогенетического механизма, объясняющего феномен мигренозной ауры, выступает феномен волны деполяризации нейронов зрительной коры, который движется из задних отделов зрительной коры в вентральном направлении и сменяется волной олигемии. Этот феномен обозначают термином «распространяющаяся корковая депрессия» (РКД). Церебральная

олигемия развивается крайне медленно и совпадает с фазой ауры. Эти представления подтверждаются данными позитронно-эмиссионной томографии, показывающими наличие гипоперфузии в задних отделах мозга во время мигренозной ауры [17]. Предполагается, что повторные частые эпизоды гипоперфузии вследствие РКД могут способствовать развитию острой церебральной ишемии у пациентов с наличием определенных факторов риска [17].

Среди возможных факторов, обуславливающих коморбидность мигрени и ИИ, может обсуждаться дисфункция эндотелия. Нейроваскулярные эффекты эндотелиальной дисфункции тесно связаны со снижением способности к вазодилатации, с увеличением количества эндогенных вазоконстрикторов и, как следствие этого, нарушением сосудистой реактивности. Это может привести к активации прокоагулянтных, провоспалительных и пролиферативных механизмов, которые предрасполагают к развитию атеросклероза. У пациентов с мигренью отмечается повышение активности ключевых биомаркеров дисфункции эндотелия, таких как фактор von Willebrand (vWF), С-реактивный белок и уровни нитратов/нитритов, а также циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, что коррелирует с более длительной продолжительностью заболевания [18]. Важно отметить, что во время приступа мигрени отмечается повышение уровня фактора vWF и фактора активации тромбоцитов (ФАТ) [19]. ФАТ высвобождается из церебральных эндотелиальных клеток, тромбоцитов и тучных клеток в ответ на гипоксию, возможно индуцированную РКД. Наблюдаемое в приступе мигрени выделение пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), способствует активации фактора vWF, который, в свою очередь, активирует рецепторы IIb/IIIa тромбоцитов и приводит к гемостатическим эффектам [19]. Нарушения в системе гемостаза могут объяснять также высокую коморбидность мигрени с аурой с такими состояниями, как антифосфолипидный синдром, синдром Снеддона, системная красная волчанка [20].

Другим интересным аспектом этой проблемы является наличие генетических факторов общности мигрени и инсульта. Одним из таких факторов может служить часто выявляемый полиморфизм гена MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase), который может объяснять повышенный риск ИИ при мигрени с аурой [21, 22]. Ген MTHFR кодирует ключевой фермент метаболизма фолата и гомоцистеина и связан с восприимчивостью к мигрени с аурой. Другим возможным кандидатом является полиморфизм делеции гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE-DD). ACE-DD связан с фактором vWF, тромбофилией, гиперкоагуляцией, повышенным тонусом гладких мышц сосудов и лакунарными инфарктами [23]. Полиморфизм ACE-DD ассоциируется с повышенной частотой атак при мигрени. Исследования по изучению генома в широкой популяции выявили генетическое перекрытие между мигренью, ишемическим инсультом и заболеваниями коронарных артерий [23].

О роли генетических факторов в происхождении тесных ассоциаций мигрени с ИИ могут свидетельствовать наследственные состояния, типичными проявлениями кото-

рых является мигренозная головная боль и повторные эпизоды ИИ. Одним из таких наследственных заболеваний является церебральная аутосомно доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) [24]. ТИА и повторные ИИ являются наиболее характерными проявлениями заболевания, которые наблюдаются у 60–85% пациентов. Мигрень с аурой встречается в 20–50% случаев, что почти в пять раз чаще, чем в общей популяции. В корейской популяции пациентов с CADASIL головная боль является наиболее частым симптомом и наблюдается у 45,3% лиц [24]. У таких пациентов головная боль обычно является первым симптомом заболевания, дебютирует в возрасте около 30 лет и фенотипически не отличается от классической мигрени. Однако у некоторых пациентов с CADASIL выявляется более ранний возраст начала головных болей и более высокая частота атипичной ауры [24]. В основе генетического дефекта при CADASIL лежит мутация Notch-3, контролирующая трансмембранный рецептор, преимущественно локализованный в клетках гладких мышц артерий. Этот генетический дефект является высокоспецифичным, и поэтому золотым стандартом диагностики CADASIL является генетическое тестирование. Между тем лечение мигреноподобных эпизодов у пациентов с CADASIL, как правило, проводится в соответствии с общими подходами симптоматической терапии приступов с аурой, а профилактическое лечение редко требуется, поскольку частота приступов в большинстве случаев низкая.

Повторяющиеся эпизоды мигренозных болей – частое проявление другого генетического заболевания, Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes (MELAS). MELAS – генетически гетерогенное митохондриальное заболевание, характеризующееся инсультоподобными эпизодами с множественными неврологическими проявлениями (судороги, гемипарез, гемианопия, кортикальная слепота, сенсорная глухота, рекуррентная рвота). Головные боли мигренозного характера без ауры или с аурой, иногда в форме гемипареза также характерны для такого редкого заболевания, как болезнь Моуамоя.

МОДИФИКАЦИЯ СТРАТЕГИЙ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

У пациентов с мигренью с аурой, особенно при наличии выявленных факторов риска ИИ, несомненно, рациональным принципом должно быть раннее применение стратегий профилактики. В ряду традиционных факторов риска ИИ контроль уровня артериального давления у пациентов с мигренью играет особую роль, учитывая, что коморбидность мигрени с артериальной гипертензией имеет самостоятельное значение. Наряду с тем, что антигипертензивные средства играют ведущую роль в профилактике ИИ, последние годы активно изучается их эффективность в профилактике мигрени. Бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов относятся к препаратам первой

линии для превентивной терапии мигрени [25]. Некоторые блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента были зарегистрированы как эффективные средства для профилактики эпизодической мигрени. Кандесартан продемонстрировал значительно лучший эффект, чем плацебо, в снижении частоты, тяжести приступов и степени дезадаптации при мигрени [26]. Сходные результаты снижения частоты и тяжести приступов мигрени получены в результате рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения олмесартана. Профилактическая эффективность лизиноприла также подтверждена результатами рандомизированных контролируемых исследований [27].

Основываясь на клинических наблюдениях, было проведено несколько клинических исследований влияния приема статинов на частоту приступов мигрени, в которых был зарегистрирован профилактический эффект аторвастатина и симвастатина [28]. Механизм терапевтического эффекта этого класса препаратов основан на данных подавления экспрессии CGRP и субстанции P и ослабления активации нейрокининовых рецепторов в каудальном ядре тройничного нерва, что является ключевым механизмом формирования боли при мигрени [28].

У пациентов с мигренью также необходимым является осуществление контроля за такими факторами риска инсульта, как сахарный диабет, ожирение, повышение гомоцистеина и дислипидемия. Например, повышение индекса массы тела является не только значимым фактором риска ИИ, но и одновременно хорошо известным

фактором риска хронификации мигрени. Наряду с этим, пациентам с мигренью рекомендован отказ от курения, учитывая значение этого фактора в повышении риска ИИ у пациентов с мигренью с аурой.

Поскольку мигренью страдают в основном молодые женщины фертильного возраста, следует иметь в виду высокую частоту использования гормональных контрацептивов, потребление которых, как показано, увеличивает риск ИИ, особенно у пациентов с мигренью с аурой. Следует отметить, что при менструально-ассоциированной мигрени стабилизация уровня эстрогенов использованием гормональных контрацептивов может сопровождаться снижением интенсивности и длительности связанных с менструацией приступов мигрени. Между тем эта стратегия должна быть ограничена у пациентов с мигренью с аурой при высокой частоте приступов из-за высокого риска ИИ [11]. По крайней мере, это использование должно быть ограничено применением низкодозных оральных контрацептивов (≤ 25 мкг этинил эстрадиола), поскольку риск ИИ при их использовании минимальный [11].

Хотя у пациентов с мигренью выявлена четкая положительная корреляция между частотой приступов головной боли и риском ИИ, между тем данных, указывающих на то, что профилактика мигрени снижает риск мигренозного инфаркта, не существует. Однако, учитывая низкое качество жизни у пациентов с частой эпизодической мигренью, профилактическая терапия показана этой категории больных и ее модификация необходима при наличии факторов риска ИИ.



ЛИТЕРАТУРА

- Harriott AM, Barrett KM. Dissecting the association between migraine and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15: 5.
- Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia*, 2015, 35: 165-81.
- Gryglas A., Smigiel R. Migraine and Stroke: What's the Link? What to Do? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17: 22.
- Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 2007, 27(3): 193-210.
- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2014, 383: 245-54.
- Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. *JAMA*, 1975, 231(7): 718-22.
- Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JTN, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*, 2004, 291(4): 427-34.
- Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI camera study. *Cephalalgia*, 2010, 30(2): 129-36.
- Eteman M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 2005, 330: 63-5.
- Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2009, 339: b3914.
- Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*, 2010, 123: 612-24.
- Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology*, 2009, 73: 581-8.
- Olesen J. Headache classification committee of the international headache society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013, 33: 629-808.
- Porter A, Gladstone JP, Dodick DW. Migraine and white matter hyperintensities. *Curr Pain Headache Rep*, 2005, 9: 289-93.
- Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2013, 81: 1260-8.
- Rist PM, Dufouil C, Glymour MM, Tzourio C, Kurth T. Migraine and cognitive decline in the population-based EVA study. *Cephalalgia*, 2011, 31: 1291-300.
- Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med*, 1994, 331: 1689-1692.
- Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyrna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke*, 2009, 40: 2977-2982.
- Sarchielli P, Alberti A, Coppola F, Baldi A, Gallai B, Floridi A, et al. Platelet-activating factor (PAF) in internal jugular venous blood of migraine without aura patients assessed during migraine attacks. *Cephalalgia*, 2004, 24: 623-630.
- Табеева Г.Р. Мигрень и цереброваскулярная патология. Справочник поликлинического врача. 2014, 3: 45.
- Chabriet H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. Cadasil. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 643-653.
- Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyrna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke*, 2009, 40: 2977-2982.
- Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., Климов Е.А. Генетика мигрени (научный обзор). *Анналы неврологии*, 2008, 2(1): 41-45.
- Chabriet H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. Cadasil. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 643-653.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 2012, 78: 1337-1345.
- Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 289: 65-69.
- Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ*, 2001, 322: 19-22.
- Bucelli RC, Gonsiorek EA, Kim WY, Bruun D, Rabin RA, Higgins D, et al. Statins decrease expression of the proinflammatory neuropeptides calcitonin gene-related peptide and substance P in sensory neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324: 1172-1180.

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА

В ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Тревожные расстройства – группа феноменологически близких, но этиопатогенетически разнородных психопатологических состояний. Своевременное распознавание и коррекция тревожных расстройств обеспечивают долгосрочный эффект и могут рассматриваться как форма первичной профилактики сердечно-сосудистых и других соматических и неврологических заболеваний. При тревожных расстройствах у больных с соматическими заболеваниями в основе лечения должна лежать адекватная терапия первичной болезни. В легких и умеренных случаях тревожного расстройства, особенно при выраженных соматоформных проявлениях и нежелательности седативного эффекта, наиболее предпочтительно применение тофизопам.

Ключевые слова: тревожные расстройства, бензодиазепиновые анксиолитики, тофизопам.

O. S. LEVIN, MD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuous Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ANXIETY DISORDERS IN CLINICAL PRACTICE

Anxiety disorders are a group of phenomenologic close but etiopathogenetically heterogeneous psychopathologic states. Modern recognition and correction of anxiety disorders provide a long-term effect and can be seen as a form of primary prevention of cardiovascular and other somatic and neurological diseases. In case of anxiety disorders patients with somatic illnesses should be treated with adequate primary illness therapy. In light and moderate cases of anxiety disorders, especially in the somatoform manifestations and the undesirability of sedation the use of Tofisopam is preferable.

Keywords: Anxiety disorders, benzodiazepine anxyolytics, Tofisopam.

Тревога – одно из самых универсальных аффективных состояний, которое может возникать при отсутствии явной психиатрической патологии, практически у любого человека [2, 9]. Тревога подразделяется на физиологическую, соразмерно возникающую в ответ на реальную или предполагаемую угрозу, и патологическую, служащую проявлением тревожного расстройства. Последнее характеризуется частыми или постоянными опасениями, которые возникают по поводу реальных событий или обстоятельств, вызывающих озабоченность человека, но явно чрезмерны по отношению к ним. Диагноз тревожного расстройства предполагает, что сами больные могут не осознавать чрезмерность своих опасений, однако выраженная тревога должна вызывать у них дискомфорт. Симптомы тревожного расстройства часто наблюдаются у больных, обращающихся к врачам общей практики по поводу астении, нарушения сна, головокружения, разнообразных болевых синдромов, проявлений вегетативной дисфункции, при этом у большинства больных симптомы отмечались на протяжении многих лет до установления диагноза.

Система, ответственная за реагирование на угрозы окружающего мира и формирующая чувство тревоги, состоит из миндалины, островка, вентрального стриатума, гипоталамуса, околотоводопроводного серого вещества, передней поясной коры (ППК) и префронтальной коры головного мозга (ПФК). Миндалины играют ключевую роль в этой системе, она обеспечивает мгновенную эмоциональную оценку поступающей информации, выборочно реагирует на угрозы и генерирует чувство тревоги. С другой стороны, гиппокамп и ПФК регулируют эмоциональ-

ный ответ посредством когнитивной оценки потенциальной угрозы, а также подавляют вегетативную и аффективную реакцию, когда она перестает соответствовать ситуации. Таким образом, регуляция эмоций обеспечивается балансом взаимодействия гиппокампа и префронтальной коры и миндалины [2, 6].

Отличительной чертой тревожных расстройств является нарушение способности регулировать эмоциональные реакции на предполагаемую угрозу. Это может произойти из-за снижения порога активации миндалины и связанных с ней лимбических структур или неспособности гиппокампа и ПФК затормозить повышенную активность нейронов миндалины. Воздействие стресса приводит к высвобождению катехоламинов в симпатико-адреналовой системе и увеличению продукции гормона стресса кортизола в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) системе. Эти изменения представляют собой стрессовую реакцию, направленную на повышение внимания и возбуждения к непосредственной угрозе при одновременном подавлении функций, которые не являются адаптивными в текущий момент. Нейроны гиппокампа, чувствительные к глюкокортикоидам, опосредуют отрицательную обратную связь с ГН-системой, тормозя острую реакцию на стресс, когда он больше не является актуальным. Острая или хроническая активация стрессовой системы может влиять на функции других физиологических систем: иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой, что сопровождается повышенным риском развития различных заболеваний.

Тревожные расстройства – группа феноменологически близких, но этиопатогенетически разнородных психопатологических состояний. Принято выделять первичные,

вторичные и ситуативные тревожные расстройства. В соответствии с DSM-V к первичным тревожным расстройствам отнесены: паническое расстройство, агорафобия без панического расстройства, специфические фобии, социальная фобия, сепарационное стрессовое расстройство, селективный мутизм и генерализованное тревожное расстройство. Обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство выделены в отдельные подгруппы [2, 7].

Вторичные тревожные расстройства могут возникать как закономерное проявление других заболеваний, таких как эпилепсия, тиреотоксикоз, феохромоцитомы, гипогликемия, стенокардия, бронхиальная астма, мигрень, вестибулярная дисфункция, нарушения равновесия. Наконец, ситуативная тревога может возникать в ответ на стресс, в том числе при возникновении соматического заболевания или госпитализации (например, тревога перед предстоящим оперативным вмешательством, тревога ожидания результата лабораторного исследования и т. д.). Преморбидные психиатрические заболевания служат фактором, предрасполагающим к развитию тревожной реакции в ответ на неопределенность или угрожающий фактор, финансовые проблемы, нахождение в незнакомой местности.

Недооценка тревожного расстройства, его недостаточная терапия могут создавать трудности в коррекции общемедицинских проблем и быть фактором прогрессирования соматического заболевания. Особенно это характерно для заболеваний сердечно-сосудистой системы, при которых персистирующая гиперкатехоламинемия, сопряженная с тревожным расстройством, может усугублять кардиальную дисфункцию, провоцируя ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма, утяжеляя течение артериальной гипертензии, сахарного диабета и метаболического синдрома. Недавно отмечено, что тревога может быть фактором риска развития инсульта, а также одним из факторов последующего развития когнитивных нарушений, в том числе за счет «катализации» нейродегенеративной патологии.

Показано, что персистирующая тревога повышает риск развития болезни Альцгеймера у когнитивно сохраненных пожилых людей и лиц с амнестическим типом умеренного когнитивного расстройства (УКР) в 2,5 раза [9]. Тяжесть тревоги также коррелировала с увеличением скорости атрофии медиальных отделов височных долей, что является ранним нейровизуализационным маркером болезни Альцгеймера. Частично это объясняется угнетением нейрогенеза на фоне хронического стресса и чрезмерной продукции глюкокортикоидов.

Важно отметить, что стресс-индуцированное повреждение гиппокампа частично обратимо. Лечение антидепрессантами, как и физическая активность, усиливает процессы нейрогенеза в гиппокампе. Показано, что когнитивная поведенческая терапия тревожных расстройств приводит к снижению реактивности миндалины, повышению активности в лобной коре и усиливает функциональную связь между ними. Таким образом, своевременное распознавание и коррекция тревожных расстройств способны вызывать долгосрочный эффект, далеко выхо-

дящий за пределы «душевного комфорта», и могут рассматриваться как форма первичной профилактики сердечно-сосудистых и других соматических и неврологических заболеваний [4].

Дифференциальная диагностика особенно трудна в силу того, что соматическое и психическое расстройства могут «переплетаться» различным образом. Особенно часто с соматическими проявлениями связаны паническое и генерализованное тревожное расстройства. С одной стороны, эти типы тревожных расстройств могут вызывать соматоформные симптомы, имитируя соматические заболевания, например сердечно-сосудистые или пульмонологические. С другой стороны, соматические заболевания могут имитировать симптомы психического расстройства или, например, быть соматическим триггером панических атак.

В настоящее время для лечения тревожных нарушений чаще всего применяют бензодиазепины и антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [4].

Бензодиазепины. По силе анксиолитического эффекта бензодиазепины подразделяют на высокопотенциальные (клоназепам и алпразолам) и низкопотенциальные (хлордиазепоксид, диазепам, феназепам и большинство других препаратов для приема внутрь). Клинический эффект бензодиазепинов опосредуется их взаимодействием с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК)_A-рецепторами, каждый из которых представляет собой макромолекулярный комплекс, включающий участок связывания бензодиазепинов (бензодиазепиновый рецептор) и лиганд-зависимый хлорный канал. В отличие от трициклических антидепрессантов и СИОЗС терапевтический эффект бензодиазепинов проявляется после приема первой дозы. При этом в отличие от трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) бензодиазепины не оказывают серьезного влияния на сердечно-сосудистую систему, что делает их полезными при широком спектре соматических заболеваний, сопровождающихся тревогой. Но при применении бензодиазепинов в средних и высоких дозах способны вызвать угнетение дыхания. Наиболее распространенные побочные эффекты бензодиазепинов связаны с угнетающим действием на ЦНС. К ним относятся быстрая утомляемость, сонливость, нарушение концентрации внимания. Бензодиазепины также ухудшают когнитивные функции (в том числе память, способность к обучению) и могут вызывать атаксию и частые падения. Главным ограничителем применения бензодиазепинов, по-видимому, является риск возникновения физической зависимости и синдрома отмены [2, 4, 17].

Следует избегать назначения бензодиазепинов больным, у которых в анамнезе отмечалась наркомания или лекарственная зависимость. Органические поражения мозга с когнитивными нарушениями также являются относительным противопоказанием к назначению бензодиазепинов, поскольку они могут вызвать расторможенное поведение и усугубить когнитивный дефект. Поскольку у больных с нарушением функции печени активные метаболиты бензодиазепинов могут накапливаться, эти пре-

параты следует с осторожностью использовать у пожилых, даже если у них нет когнитивных нарушений. Аналогичные предосторожности должны соблюдаться и в отношении лиц, страдающих легочными заболеваниями, учитывать способность бензодиазепинов угнетать дыхание. Опасна комбинация бензодиазепинов с другими средствами, угнетающими ЦНС, например алкоголем или барбитуратами, это может привести к тяжелому угнетению дыхания с летальным исходом.

Тофизопам (Грандаксин) является представителем бензодиазепиновых анксиолитиков с наиболее благоприятным профилем безопасности, который позволяет применять препарат практически во всех областях медицины: при лечении психовегетативных и соматических расстройств, в хирургической практике для премедикации и наркоза, в гинекологии для лечения климакса и предменструального синдрома, при нарушениях адаптации в случае стресса и т.д. [1, 3, 11, 18].

Тофизопам (Грандаксин) выгодно отличается от большинства бензодиазепиновых препаратов отсутствием этих негативных свойств. Грандаксин является анксиолитиком без седативно-гипнотического действия, не нарушает выполнения психомоторной и интеллектуальной деятельности и, более того, обладает легким стимулирующим эффектом. Кроме того, тофизопам не вызывает миорелаксирующего действия и поэтому может применяться у пациентов, продолжающих выполнять свои профессиональные обязанности. Показано, что тофизопам особенно эффективен в отношении вегетативных расстройств, сопровождающих тревогу [2].

Основной структурной особенностью тофизопам является расположение нитрогенной группы. Если у традиционных бензодиазепинов нитрогенная группа находится в положении 1–4, то у тофизопам – в положении 2–3. В силу этого тофизопам не связывается в ЦНС непосредственно ни с бензодиазепиновыми, ни с ГАМК-рецепторами, но потенцирует связывание других бензодиазепинов с рецепторами. Показано, что места связывания тофизопам локализованы исключительно в проекциях нейронов стриатума. В связи с этим тофизопам обладает также смешанными особенностями как агонистов, так и антагонистов дофаминовых рецепторов [10]. Назначение тофизопам не приводит ни к физической, ни психической зависимости. После повторных назначений препарата не наблюдается развитие толерантности к нему. При использовании тофизопам не отмечено синдрома отмены [10, 13].

Применение Грандаксина при тревожном расстройстве оправдано как с точки зрения его анксиолитического, так и вегетостабилизирующего эффектов. Отсутствие седативного, миорелаксирующего эффектов позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях, не нарушая привычного распорядка жизни. Возможно, что некоторый дофаминергический эффект Грандаксина обуславливает его активирующее действие и способствует определенной поведенческой коррекции [10]. Показан положительный эффект Грандаксина при эпизодической головной боли напряжения, особенно в тех случаях, когда они сопровождаются тревожными и вегетативными расстройствами [3, 5, 8, 11].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Несколько крупных рандомизированных контролируемых клинических испытаний продемонстрировали эффективность СИОЗС в терапии различных типов тревожных расстройств. Хотя данные о сравнительной эффективности различных препаратов СИОЗС практически отсутствуют, можно полагать, что все они одинаково эффективны. Различия между препаратами касаются главным образом продолжительности периода полувыведения и способности взаимодействовать с другими средствами. Последняя особенность преимущественно зависит от различий во влиянии на печеночные ферменты, осуществляющие метаболизм препаратов. СИОЗС назначаются для профилактики рецидивов тревожных расстройств на месяцы и годы в тех случаях, когда они оказались эффективными в лечении острых эпизодов [4, 6, 19].

Клиницисты часто предпочитают СИОЗС другим антидепрессантам, поскольку у них более благоприятный профиль побочных эффектов, они практически не создают серьезной опасности при передозировке. Особенно важно, что СИОЗС оказывают минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему. В противоположность этому трициклические антидепрессанты могут вызывать нарушения сердечной проводимости и падение артериального давления. К наиболее частым побочным эффектам СИОЗС относятся инициальное ухудшение тревоги, расстройства сна, головная боль. Нередко наблюдаются и желудочно-кишечные нарушения: тошнота, запор, понос, анорексия. Один из наиболее неприятных аспектов применения СИОЗС заключается в том, что они часто вызывают сексуальную дисфункцию у обоих полов, в частности снижение либидо и аноргазмию. Абсолютных противопоказаний к применению СИОЗС практически нет. Тем не менее их следует с осторожностью комбинировать с другими препаратами. СИОЗС тормозят активность различных изоферментов цитохрома P450 – семейства печеночных ферментов, осуществляющих метаболизм многих лекарственных препаратов. В результате концентрация в крови некоторых препаратов, если их назначают вместе с СИОЗС, может достигать токсического уровня.

Трициклические антидепрессанты в прошлом считались препаратом выбора при целом ряде тревожных расстройств, но в настоящее время их используют реже. Снижение их популярности объясняется не тем, что они менее эффективны, чем новые препараты, а, скорее, тем, что последние превосходят их по безопасности. Тем не менее трициклические антидепрессанты по-прежнему считаются высокоэффективным средством лечения различных тревожных расстройств. Эффективность ингибиторов обратного захвата серотонина позволяет предположить, что терапевтическое действие зависит от влияния на серотонинергическую систему, которое из трициклических антидепрессантов особенно выражено у кломипрамина.

Наиболее важными противопоказаниями к назначению трициклических антидепрессантов являются заболевания сердца, риск передозировки, закрытоугольная глаукома. С особой осторожностью трициклические антидепрессанты следует назначать пожилым людям: даже если

у них нет сопутствующих заболеваний, у них велик риск падений, вызванных ортостатической гипотензией. С осторожностью назначают эти препараты и детям, учитывая возможный кардиотоксический эффект, а также подорожкам в связи с относительно высоким риском передозировки в этой возрастной группе.

При интоксикации трициклическими антидепрессантами наибольшая опасность связана с нарушением сердечной проводимости и развитием угрожающей жизни аритмии.

Азапионы – класс лекарственных препаратов с высоким сродством к серотониновым 5-HT_{1A}-рецепторам, расположенным на теле и окончаниях серотонинергических нейронов, а также на дендритах постсинаптических нейронов, с которыми контактируют серотонинергические клетки [13].

Из группы азапионов в клинической практике в настоящее время применяется бупирон (Спитомин), который первично зарегистрирован как препарат для лечения генерализованного тревожного расстройства. Бупирон не уступает по эффективности бензодиазепинам при этом заболевании, хотя действует не столь быстро, как они. В первые 2–3 недели лечения в случае выраженной тревоги возможно комбинирование бупирона с небольшими дозами тофизопама или другого бензодиазепина. Рандомизированное клиническое испытание продемонстрировало эффективность бупирона и при большой депрессии, особенно если та сопровождалась выраженной тревогой. В рандомизированном исследовании показано также, что бупирон уменьшает тревогу у больных алкоголизмом, страдающих коморбидным генерализованным тревожным расстройством [3, 15].

При применении азапионов не возникают толерантность, лекарственная зависимость, психомоторные и когнитивные побочные эффекты, характерные для бензодиазепинов, а при прекращении приема – синдром отмены. В отличие от трициклических антидепрессантов, азапионы не оказывают неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему. Тем не менее при их приеме возможны желудочно-кишечные нарушения, головная боль, иногда беспокойство, раздражительность и нарушения сна. Эти побочные эффекты редко бывают столь выраженными, что требуют отмены препарата.

Другие препараты. β-адреноблокаторы сравнительно малоэффективны как при паническом, так и при генерализованном тревожном расстройстве. Возможно, единственное установленное показание для β-адреноблокаторов – ситуативная тревога («тревога исполнения»), возникающая, например, во время экзамена или публичного выступления и являющаяся специфической формой социальной фобии. Основное преимущество этих препаратов перед бензодиазепинами заключается в минимальном влиянии на когнитивные функции. При «тревоге исполнения» β-адреноблокаторы назначаются однократно, но при необходимости возможен повторный прием.

Нефармакологические методы лечения тревоги. Для лечения тревоги могут применяться гипнотерапия, кинезиотерапия, психодинамическая и когнитивная поведенческая психотерапия. Наиболее опробованным методом является

Таблетки 50 мг №20 и №60

Грандаксин®

ТОФИЗОПАМ

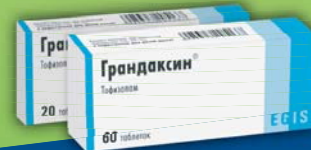


ДНЕВНОЙ АНКСИОЛИТИК И ВЕГЕТОКОРРЕКТОР

**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 невротические 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, миопатия, нервные 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.



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

когнитивная поведенческая психотерапия. Она предполагает влияние на когнитивные установки (представления, верования, предрассудки и т. д.), связанные со специфическими симптомами у данного конкретного больного. Больные обучаются распознавать патологические когнитивные установки, сопровождающие тревогу, например, больные должны осознать, что они избыточно реагируют на нормальную висцеральную или соматосенсорную афферентацию. Затем больных обучают методикам, позволяющим уменьшить тревогу (например, дыхательным или релаксирующим упражнениям). Наконец, больным рекомендуют представить себе ситуацию, вызывающую тревогу, или реально оказаться в такой ситуации и на практике применить освоенные методики по борьбе с тревогой. Причем степень нагрузки во время подобной функциональной тренировки должна постепенно нарастать [11].

Больные с недавно возникшей тревогой должны подвергаться тщательному физикальному осмотру с целью выявления признаков соматических или неврологических заболеваний, способных вызвать симптомы тревожных расстройств. Большое значение для выбора терапии имеет также тщательно собранный анамнез о препаратах, которые больной принимает в настоящее время и которые он принимал в прошлом. При подозрении на злоупотребление психотропными средствами необходимо лабораторное исследование.

Правильный выбор препарата возможен только после установления точного диагноза, распознавания коморбидных состояний, сопутствующих соматических заболеваний. Например, у больных с тревожным расстройством нередко встречается депрессия, только при ее распознавании и коррекции лечение будет успешным. Кроме того, тревожные расстройства часто осложняются формированием зависимости от психотропных препаратов, что требует особого подхода к лечению [4, 20].

При ситуативном или первичном тревожном расстройстве могут быть назначены бензодиазепины коротким курсом, однако они неэффективны, если тревожное расстройство сочетается с депрессией, и нецелесообразны у больных, злоупотребляющих психотропными веществами. При необходимости более длительной терапии целесоо-

бразно назначение бупирона. СИОЗС являются препаратами выбора в тех случаях тревожного расстройства, когда оно сопровождается симптомами депрессии, социальной фобией или частыми паническими атаками [4, 6].

У пожилых следует избегать бензодиазепинов, образующих активные метаболиты, которые могут накапливаться в организме. В этой возрастной группе предпочтительнее использовать тофизопам или бупирон, а из бензодиазепинов – лоразепам или алпразолам.

При тревожном расстройстве применяют и трициклические антидепрессанты (например, кломипрамин). Из-за риска побочных эффектов и медленного развития эффекта они не считаются препаратом выбора. Однако их целесообразно использовать при неэффективности азапиринов и наличии противопоказаний к применению бензодиазепинов.

Хотя у большинства пациентов можно добиться улучшения с помощью препаратов первого или второго ряда, встречаются и резистентные случаи. При низкой эффективности терапии необходимо поискать у больного коморбидные состояния, которые могут потребовать изменений в схеме лечения. Например, у резистентного больного, имеющего проявления социальной фобии или панические атаки, выбор должен быть сделан в пользу ингибиторов МАО. При наличии признаков биполярного расстройства в схему лечения целесообразно добавить нормотимики.

При тревожных расстройствах у больных с соматическими заболеваниями в основе лечения должна лежать адекватная терапия первичной болезни. При этом может потребоваться и вспомогательная анксиолитическая терапия, проводимая с учетом клинической ситуации. Например, при тревоге у больных с тиреотоксикозом особенно часто дополнительно применяют бензодиазепины, однако при развитии ажитации возможно и кратковременное назначение антипсихотиков. При соматических заболеваниях бензодиазепины следует использовать с особой осторожностью из-за возможности усугубления их течения. В этой ситуации, а также в легких и умеренных случаях тревожного расстройства, особенно при выраженных соматоформных проявлениях и нежелательности седативного эффекта, наиболее предпочтительно применение тофизопам. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Артеменко А.Р., Окнин В. Ю. Грандаксин в лечении психовегетативных расстройств. *Лечение нервных болезней*, 2001, 2(1): 24-27.
2. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. Панические атаки (неврологические и психофизиологические аспекты). 1997. СПб. С. 304.
3. Вейн А.М., Рябус М.В. Грандаксин в лечении эпизодической головной боли напряжения. *Лечение нервных болезней*, 2000, 1(1): 14-16.
4. Мосолов С.Н. Основы психофармакологии. М. Восток. 1996. 288 с.
5. Соловьева А.Д., Буячинская А.И. Грандаксин в лечении предменструального синдрома. *Лечение нервных болезней*, 2001, 2, 3(5): 29-31.
6. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, UK, BMJ Group and RPS Publishing, 2010: 212.
7. DSM-V. APA, 2013.
8. Chopin P, Stenger A, Couzinier JP, Briley M. Indirect dopaminergic effects of tofisopam, a 2,3-benzodiazepine, and their inhibition by lithium. *J. Pharm. Pharmacol*, 1985, 37(12): 917-9.
9. Holt RIG, Maj M (eds). Comorbidity of Mental and Physical Disorders. *Key Issues Ment Health. Basel, Karger*, 2015, 179: 81087.
10. Horvth EJ, Horvth K, Hmori T, Fekete MI, Silyom S, Palkovits M. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia. *Prog Neurobiol*, 2000, 60(4): 309-42.
11. Kanto J, Kangas L, Leppnen P, Mansikka M, Sibakov ML. Toftzopam: a benzodiazepine derivative without sedative effect. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1982, 20(7): 309-12.
12. Kato R, Ooi K, Ueno K. A case in which tofisopam was effective for treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Yakugaku Zasshi*, 2003, 123(5): 365-8.
13. Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res*, 2012, 1461: 111-118.
14. Manthey L, van Veen T, Giltay EJ, et al. Correlates of benzodiazepine use: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71: 263-272.
15. Menkes DB. Buspirone augmentation of sertraline. *Br J Psychiatry*, 1995, 166: 823-824.
16. Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull*, 2005, 135: 785-795.
17. Pakkanen B, Kanto J, Kangas L, Mansikka M. Comparative study of the clinical effects of tofisopam, nitrazepam and placebo as oral premedication. *Br J Anaesth*, 1980, 52(10): 1009-12.
18. PetTicz L. Pharmacologic effects of tofisopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung*, 1993, 63(2): 79-82.
19. Saano V, Tacke U, Sopanen L, Airaksinen MM. Tofisopam enhances the action of diazepam against tremor and convulsions. *Med Biol*, 1983, 61(1): 49-53.
20. Sramek JJ, Hong WW, Hamid S, Nape B, Cutler NR. Meta-analysis of the safety and tolerability of benzodiazepine and SSRI use in the treatment of generalized anxiety disorder. *Drug Saf*, 1997, 16: 118-132.

1 - 2 июня
2017 г.

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

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

IX Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2017

«НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Организация реабилитационной помощи и ухода за больным пожилым и старческого возраста, проблемы и перспективы;
- Реабилитация при хронической недостаточности мозгового кровообращения;
- Реабилитация при хронической недостаточности спинного кровообращения и дисметаболических нарушениях (дисциркуляторные миелопатии, полинейропатии, синдром перемежающейся каудогенной хромоты и др.);
- Поздняя реабилитация и уход при церебральном инсульте в пожилом и старческом возрасте;
- Реабилитация и качество жизни при болезни Паркинсона;
- Пароксизмальные состояния;
- Коморбидность;
- Инконтиненция;
- Реабилитация при поздних дискинезиях;
- Реабилитация и качество жизни при симптоматической эпилепсии;
- Реабилитация и уход при сосудистой деменции, болезни Альцгеймера, болезни Бинсвангера, хорее Гентингтона и др.;
- Реабилитация при боли в спине у пациентов пожилого и старческого возраста;
- Реабилитация при кардиоцеребральном синдроме;
- Тревожно-депрессивные расстройства в пожилом возрасте, особенности реабилитации и ухода;
- Головокружение;
- Нарушения равновесия;
- Расстройства высших психических функций;
- Остеопороз.

Подробная информация размещена на официальном сайте Конгресса «Нейрореабилитация 2017» <http://congress-neuro.ru>

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «ДИАЛОГ»

dialog2008@inbox.ru
tv_press@inbox.ru
www.expdialog.ru

Е.В. КОСТЕНКО^{1,2}, д.м.н., Л.В. ПЕТРОВА², к.м.н.¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва² Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СНА В РАННИЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД ИНСУЛЬТА

И ВОЗМОЖНОСТИ ХРОНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Нарушения сна, когнитивные, эмоциональные и двигательные расстройства, качество жизни требуют комплексного изучения при реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Цель исследования – изучить эффективность хронотерапии (Мелаксен®) на динамику нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств, нейротрофического фактора мозга (BDNF) с учетом уровня секреции мелатонина (6-COMT) у пациентов в ранний восстановительный период церебрального инсульта (ЦИ). Материалы и методы. Обследовано 112 пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта (средний возраст $58,0 \pm 9,74$ года). Основные группы пациентов, наряду со стандартной схемой лечения, получали фототерапию и Мелаксен® 3 мг/сут в течение 3 мес. Эффективность проводимой терапии оценивалась на основании динамики нарушений сна, психоэмоционального статуса, концентрации нейротрофического фактора мозга BDNF, уровня 6-COMT в моче. Результаты и заключение. Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность хронотерапии (Мелаксен®, фототерапия) при реабилитации пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта. Достоверно повышалась концентрация нейротрофического фактора мозга BDNF, 6-COMT в моче, что коррелировало с улучшением сна, когнитивного и эмоционального статуса, двигательных расстройств и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: инсульт, медицинская реабилитация, хронотерапия, Мелаксен®, нарушение сна, когнитивные нарушения, депрессия, нейротрофический фактор мозга BDNF, 6-COMT.

E.V. KOSTENKO^{1,2}, L.V. PETROVA²¹ Pirogov Russian National Research Medical University;² Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

SLEEP DISORDERS IN THE EARLY RECOVERY PERIOD OF CEREBRAL STROKE AND THE POSSIBILITY OF CHRONOTHERAPEUTICAL CORRECTION

Sleep disorders in patients in the early rehabilitation period of stroke were studied. It was shown the effectiveness of the chronotherapy (phototherapy and drug Melaxen®) on the dynamics of sleep disturbance, cognitive, emotional and movement disorders, quality of life in the rehabilitation of stroke patients. The concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in blood serum and the level of 6-SOMT in the urine were assessed. The purpose of research was to study the effectiveness of chronotherapy (phototherapy and Melaxen®) on the dynamics of sleep disturbances, cognitive and emotional disorders, BDNF and the level of secretion of melatonin (6-SOMT) in patients after cerebral stroke in the early recovery periods. Materials and methods. We examined 112 patients in the early rehabilitation period of stroke (mean age of 58.0 ± 9.74 years). The main groups of patients along with standard treatment received phototherapy and Melaxen® 3mg/day for 3 months. Sleep quality, cognitive and emotional status, concentration of BDNF in blood serum and night urinary level of 6-sulfatoxymelatonin were assessed. The results and conclusion. The study demonstrated the high efficacy of chronotherapy with Melaxen® in the rehabilitation of patients in early recovery period of stroke. Chronotherapy significantly increased the concentration of BDNF and 6-SOMT, improved cognitive function and sleep parameters, reduced the level of anxiety and depression in the early recovery period of stroke.

Keywords: stroke, medical rehabilitation, chronotherapy, Melaxen®, sleep disorders, depression, brain-derived neurotrophic factor BDNF, 6-SOMT.

Высокая социальная значимость и актуальность острых сосудистых заболеваний головного мозга обусловлена их широкой распространенностью (ВОЗ сообщает ежегодно о 16 млн случаях) и высокой инвалидизацией населения. Поражения головного мозга приводят к развитию сложно обратимых функциональных изменений высшей нервной деятельности, очаговым неврологическим нарушениям, утрате трудоспособности [1–2].

Расстройства сна являются одним из этиологических факторов инсульта, повышают риск повторного инсульта

и затрудняют восстановление. Поэтому изучение нарушений ночного сна у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) представляет не только научный интерес, но и имеет практическое значение в отношении прогноза, лечебных и реабилитационных мероприятий [3–6].

В метаанализе 29 работ (Университетская клиника г. Эссен, 2016), в которых оценивали нарушения сна у 2 343 пациентов, перенесших ишемический (ИИ), геморрагический инсульты (ГИ) или транзиторную ишемиче-

скую атаку (ТИА), были выделены 2 группы расстройств сна: 1) нарушение дыхания во время сна; 2) расстройства сна и бодрствования. Нарушения сна выявлены у 72% пациентов ИИ, у 63% пациентов с ГИ и у 38% пациентов с ТИА. Многие пациенты имели расстройства сна до инсульта. Нарушения сна после инсульта без соответствующей коррекции затрудняют восстановление пациента. Также было показано, что сон влияет на процессы нейропластичности. На основании полученных данных сделан вывод, что расстройства сна (бессонница, синдром беспокойных ног и гиперсомния) увеличивают риск развития инсульта, а пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуют контролировать сон [7].

На сегодняшний день установлено, что расстройства сна не просто служат одним из наиболее характерных проявлений десинхроноза и маркером нарушений процессов адаптации, но и в подавляющем большинстве случаев сопряжены с нарушениями аффективной и когнитивной сферы [8–10].

Нарушения сна при церебральном инсульте (ЦИ), по данным полисомнографического исследования, достигают 100% случаев и проявляются в виде инсомнии, нарушения цикла «сон – бодрствование» и синдрома «апноэ во сне» [3, 6]. Инсомнии характеризуются изменением продолжительности сна, частыми ночными пробуждениями, отсутствием удовлетворенности ночным сном, появлением «тяжести» в голове. При полисомнографическом исследовании выявлены увеличение I и II стадий, уменьшение III и IV стадий фазы медленного сна (ФМС) и сокращение фазы быстрого сна (ФБС). Расстройства цикла «сон – бодрствование» обусловлены поражением гипоталамических структур, связанных с «внутренними часами», или их связей. Чаще это наблюдается при множественных лакунарных инсультах. У больных с выраженными когнитивными нарушениями наблюдается инверсия цикла «сон – бодрствование» с бессонницей в ночное время и сонливостью днем. Эти состояния сопровождаются поведенческими нарушениями и затрудняют реабилитацию больных [6–7].

По данным М.Г. Полуэктова, в остром периоде ИИ частота встречаемости синдрома обструктивного апноэ во сне составляет 36% [14]. Нарушения дыхания во сне у пациентов, перенесших инсульт, обуславливают худшую эффективность реабилитации. Показано, что наличие обструктивного апноэ сна сопровождается большей функциональной недостаточностью и увеличением длительности госпитализации [15–16].

В целом для всех стадий и форм ОНМК характерны изменения механизмов генерации сна и его поддержания [17]. Причиной являются не только повреждение и гибель мозговой ткани локального характера, но и расстройства общей и местной гемодинамики, развитие отека и смещения вещества головного мозга, попадание крови в ликворные пути, раздражение структур ствола мозга. Наибольшее влияние на сон оказывают характер, размер, локализация очага и стадии заболевания [18].

ГИ по сравнению с ИИ приводит к наиболее грубым расстройствам ночного сна: резкое сокращение продолжительности сна, частые и длительные пробуждения, уве-

личение представленности I стадии. При благоприятном исходе ГИ восстановление структуры сна происходит быстрее, чем при ИИ. Это объясняется тем, что при ИИ имеется очаг некротического распада ткани головного мозга, а при геморрагии повреждение происходит вследствие расслоения структур мозга излившейся кровью [18].

Большой ЦИ приводит к распространенному отеку полушария, иногда и противоположного, возникновению процессов сдавления ствола головного мозга, что сопровождается грубыми расстройствами сна. В исследованиях показано, что максимальная приближенность очага к срединным структурам и ликвороносным путям (медиальное расположение) приводит к более грубым расстройствам количественных и качественных характеристик сна. Так, медиальный очаг с захватом таламических структур характеризуется исчезновением на стороне поражения «сонных веретен» (ЭЭГ-признаков II стадии сна). Латерально расположенные процессы сопровождаются менее грубыми расстройствами сна [18].

Более грубые расстройства наблюдают при правополушарных МИ: уменьшается длительность δ -сна и ФБС, удлиняются период бодрствования и I стадия, продолжительность засыпания; увеличивается количество пробуждений, отмечается низкий коэффициент эффективности сна. Причиной является повреждение глубинных механизмов взаимосвязи правого полушария и гипногенных структур мозга. Кроме расстройств сна, отмечают более грубые изменения вегетативной регуляции (аритмия, нестабильные цифры АД). Левое полушарие тесно связано с активирующими системами мозга. Существует мнение, что это причина частого нарушения сознания при левополушарных инсультах. При локализации процесса в области варолиева моста резко снижается длительность фазы быстрого сна, а ее латентный период увеличивается. Бульбарная симптоматика сопровождается снижением продолжительности δ -сна [18].

Острейшая стадия инсульта (1-я неделя) характеризуется рядом клинических и полисомнографических особенностей. Грубые расстройства сознания (сопор, кома) сопровождаются диффузной медленноволновой активностью, исключающей возможность выделения отдельных стадий сна. Появление на фоне диффузной общемозговой электрической активности отдельных стадий и феноменов сна является прогностически благоприятным признаком. При сохранном сознании в острейший период часто встречаются полифазность и инверсия цикла «сон – бодрствование» вследствие циркадианных расстройств. При наличии общемозговой симптоматики наблюдаются частые пробуждения, уменьшение δ -сна и отсутствие ФБС [18].

Структура сна различается в зависимости от того, в какое время суток возник ЦИ. Характерным признаком для инсульта, развившегося во время сна, является высокая представленность ФБС, что в комплексе с «вегетативной бурей», сопровождающей данную фазу, может быть одной из причин возникновения ОНМК именно в данное время суток. У пациентов с «утренним инсультом» в сравнении с «дневным» и «ночным» отмечается наименьшее время ФБС [18].

Если в течение 7–10 дней после перенесенного инсульта нет восстановления нормальной картины сна, то это прогностически неблагоприятно [19]. Для профилактики, лечения и реабилитации после ЦИ рекомендуется восстановление и поддержание естественного биоритма «сон – бодрствование».

С учетом вышеописанной стратегии фармакотерапии нарушений сна у больных с ЦИ заключается не в достижении однократного гипногенного эффекта, а в нормализации адаптационно-компенсаторного потенциала ЦНС. Именно с таких позиций оцениваются преимущества мелатонина в качестве регулятора цикла «сон – бодрствование». Являясь естественным хронобиотиком, мелатонин синхронизирует циркадианные биоритмы, обеспечивает нормализацию десинхронизированной деятельности ЦНС. Экзогенный мелатонин, принимаемый в вечернее время, стабилизирует работу супрахиазмальных ядер гипоталамуса и обозначает точку отсчета для определения субъективного темного времени суток, открывая «ворота сна» [20–21]. В ряде исследований было продемонстрировано положительное влияние мелатонина на дневную сонливость, сокращение периода засыпания и количество ночных пробуждений, восстановление нарушенной инициации сна у больных с ЦИ [22–26].

В работе Гасанова Р.Л. показана эффективность препарата мелатонина в дозе 3 мг/сут для коррекции нарушений цикла «сон – бодрствование» у больных МИ [3]. У 60 больных в остром периоде ИИ показано, что включение в схему комплексной терапии Мелаксена® в дозе 6 мг/сут способствовало более быстрому и полноценному восстановлению двигательных нарушений, улучшению функции черепно-мозговых нервов; наблюдалась быстрая нормализация ряда электрофизиологических параметров: изменения активности в δ - и θ -диапазонах ЭЭГ [27].

Мелатонин является уникальным биорегулятором, адаптогеном и стабилизатором деятельности всего организма. Коррекция нарушений сна под влиянием мелатонина затрагивает нормализацию деятельности различных структур мозга, обеспечивающих процессы комплексной центральной регуляции. В эксперименте и клинике были выявлены мнемотропные свойства мелатонина (улучшение вербальной и зрительной памяти) [28]. Анксиолитическое действие мелатонина рассматривается как важная составная часть его комплексного адаптогенного, стресс-протективного потенциала. Мелатонин обладает как прямым («ловушка» свободных радикалов), так и непрямым антиоксидантным действием (активатор естественной антиоксидантной системы организма – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона) [29–30]. Доказана способность мелатонина ослаблять проявления глутаматной эксайтотоксичности и процессы апоптоза, активировать нейрональные ростовые факторы – NGF и BDNF [31–32].

В связи с вышеизложенным актуальным является изучение особенностей нарушений регуляции цикла «сон – бодрствование» у больных с МИ и возможности его хронотерапевтической коррекции с целью повышения эффективности реабилитационных исходов.

Цель исследования – изучить влияние хронотерапии (фототерапия, мелатонин) на динамику нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств, нейротрофического фактора мозга (BDNF) с учетом уровня секреции мелатонина (6-COMT) у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом в раннем восстановительном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 112 пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта: 47 мужчин (41,9%) и 65 женщин (58,1%), в среднем через 89 ± 9 дней после заболевания. В исследование включили пациентов трудоспособного возраста от 55 до 65 лет (средний возраст $58,0 \pm 9,74$ года; медиана – 61 год). ИИ перенесли 65 человек, ГИ – 47. Диагноз инсульта был подтвержден КТ/МРТ головного мозга. Среди пациентов с ИИ у 27 (41,5%) очаг локализовался в правом полушарии; у 32 (49,2%) – в левом полушарии; у 6 (9,3%) – в стволе мозга и/или мозжечке. Субарахноидальное кровоизлияние перенесли 15 пациентов (31,9%); кровоизлияние в правое полушарие выявлено у 12 больных (25,5%), в левое полушарие – у 19 пациентов (40,4%), кровоизлияние в ствол мозга – у 1 пациента (2,2%). Пациенты обеих групп были полностью сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных с ИИ и ГИ при включении в исследование

Группа пациентов	Ишемический инсульт (n = 65)	Геморрагический инсульт (n = 47)
Возраст (лет)	$61,3 \pm 2,47$	$54,6 \pm 5,8$
мужчины/женщины	28 (43,1%)/37 (66,9%)	19 (40,4%)/28 (59,6%)
Локализация очага: справа/слева/ВББ	27 (41,5%)/32 (49,2%)/6 (9,3%)	12 (25,5%)/19 (40,4%)/1 (2,2%)
Двигательные нарушения		
Легкий парез	22 (33,8%)	14 (29,8%)
Умеренный парез	15 (23,1%)	11 (23,4%)
Тяжелый парез	8 (12,3%)	0
Пирамидный дефицит	13 (20%)	6 (12,8%)
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, баллы (Вейн А.М., 2001)	$9,8 \pm 4,2$	$15,6 \pm 4,0$
Шкала сонливости Эпворта, баллы	$18,8 \pm 1,9$	$15,9 \pm 2,3$
МоСА, баллы	$22,9 \pm 1,7$	$23,1 \pm 1,6$
Шкала HADS, баллы		
тревога	$9,6 \pm 2,8$	$9,3 \pm 3,3$
депрессия	$9,8 \pm 3,0$	$9,2 \pm 3,1$
Шкала Бартел	$58,5 \pm 2,7$	$59,8 \pm 2,5$
BDNF (пг/мл)	$8,3 \pm 1,1$	$8,0 \pm 1,2$

Таблица 2. Методики, используемые в исследовании

Исследуемая функция	Методика обследования
Двигательные функции	6-балльная оценка мышечной силы, шкала Рэнкина
Оценка нарушений сна	Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (Вейн А.М., 2001) Шкала сонливости Эпворта; анкета скрининга синдрома «апноэ во сне»
Когнитивные функции	Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA); батарея лобной дисфункции (Frontal assessment battery – FAB) (B. Dubois и соавт., 1999)
Наличие и выраженность депрессии	Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS
Функциональная независимость	Шкала Бартел
Оценка качества жизни	Европейский опросник качества жизни EuroQol EQ-5D-5L (version 1.0, 2011 в сочетании с визуализирующей аналоговой шкалой)
Оценка эффективности терапии	Балльная оценка переносимости и эффективности препарата (0–5 баллов).
Определение содержания 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в моче	ИФА с помощью методики BÜHLMANN 6-SMT ELISA
Концентрация BDNF в сыворотке крови	ИФА с использованием набора «Human BDNF Immunoassay» фирмы R&D Systems (USA)

В исследование не включались пациенты с глубокой степенью двигательного дефицита; тотальной афазией; выраженными когнитивными нарушениями; эпилепсией; декомпенсированными или нестабильными соматическими заболеваниями.

Обследование проводили исходно, до начала терапии (1-й визит), через 1 мес. терапии (2-й визит), через 3 мес. (3-й визит) и через 6 мес. от начала лечебного курса (4-й, окончательный визит) с помощью различных методик и шкал (табл. 2).

Всем больным проводилось определение содержания 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в моче при включении в исследование, через 3 и 6 мес. с помощью методики BÜHLMANN 6-SMT ELISA, основанной на конкурентном иммуноферментном анализе (ИФА) с использованием захватывающих антител. В качестве контрольных значений выступали нормативные данные по содержанию 6-COMT в суточной моче у 30 сопоставимых по возрасту и полу здоровых добровольцев (14 мужчин, 16 женщин; средний возраст

56,5 ± 4,6 года). За норму принят уровень 6-COMT 25,7 ± 10,4 нг/мл.

Концентрацию BDNF в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием набора «Human BDNF Immunoassay» фирмы R&D Systems (USA) согласно методике производителя. Полученные значения BDNF сравнивали с нормативными показателями, отражающими интенсивность синтеза: 0–15 пг/мл – низкий уровень, 15–30 пг/мл – средний уровень, более 30 пг/мл – высокий уровень. Концентрация BDNF исследовалась при включении в исследование, через 3 и 6 мес.

Лечение в обеих группах включало медикаментозную терапию согласно стандартам специализированной медицинской помощи; ЛФК, механотерапию, методы биологической обратной связи (БОС), массаж, психотерапию.

В каждой группе пациенты были рандомизированно разделены на основную подгруппу (подгруппа **а**) и подгруппу контроля (подгруппа **б**). Пациенты исследуемых подгрупп были сопоставимы по возрасту, полу и основным клиническим характеристикам. В подгруппе **а** пациенты, наряду с указанной выше схемой лечения, получали фототерапию и мелатонин (Мелаксен®, Unipharm, Inc., США) по 3 мг/сут за 30–40 мин до сна в течение 3 мес. (табл. 3). В процессе исследования больные дополнительно не получали нейротропные или психотропные средства. Фототерапия проводилась по стандартной методике от аппарата Beurer TL40 в первой половине дня (с 10:00 до

Таблица 3. Клиническая характеристика больных по подгруппам в зависимости от вида проводимой терапии

Показатели	Ишемический инсульт		Геморрагический инсульт	
	Основная 1а (n = 32)	Контрольная 1б (n = 33)	Основная 2а (n = 25)	Контрольная 2б (n = 22)
Возраст (лет)	56,3 ± 4,9	62,3 ± 4,2	59,5 ± 4,8	52,8 ± 5,6
мужчины/женщины	13/19	15/18	10/15	9/13
Время после инсульта (в днях)	91,3 ± 8,2	87,4 ± 9,6	81,6 ± 11,4	88 ± 9,7
MoCA (баллы)	22,8 ± 1,7	22,9 ± 1,6	22,9 ± 1,7	23,4 ± 1,5
Шкала HADS (баллы)				
Тревога	9,7 ± 2,8	9,3 ± 2,9	9,8 ± 3,2	9,1 ± 3,3
депрессия	9,9 ± 2,7	9,6 ± 3,1	9,2 ± 3,3	9,4 ± 3,2
БЛД, баллы	13,3 ± 1,1	12,9 ± 1,3	12,8 ± 1,7	12,6 ± 1,8
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (Вейн А.М., 2001) (баллы)	9,6 ± 4,8	10,1 ± 3,4	15,5 ± 3,9	15,9 ± 4,1
Шкала Эпворта (баллы)	18,1 ± 2,3	19,4 ± 1,7	15,7 ± 2,5	16,0 ± 1,9
Анкета скрининга синдрома «апноэ во сне», баллы	5,8 ± 1,4	5,7 ± 1,45	4,2 ± 2,1	4,4 ± 2,05
Шкала Бартел, баллы	58,2 ± 2,6	58,8 ± 2,6	60,5 ± 2,5	58,8 ± 2,5
EuroQol-5D (баллы)	46,4 ± 2,2	46,0 ± 2,5	47,8 ± 2,7	46,3 ± 2,5
BDNF (пг/мл)	7,8 ± 1,1	8,6 ± 1,0	8,1 ± 1,2	7,9 ± 1,5

Примечание. Достоверность различий $p < 0,05$.

Таблица 4. Виды нарушений сна у пациентов с ИИ и ГИ

Тип расстройств сна	Тип инсульта	ИИ (n = 65)	ГИ (n = 47)	p χ^2
Инсомнии		33 (50,7%)	25 (53,2%)	$\chi^2 = 4,651$ $p > 0,05$
Инверсия цикла «сон – бодрствование»		15 (23,2%)	16 (34,0%)	
Синдром «апноэ во сне»		14 (21,5%)	6 (12,8%)	
Гиперсомния		3 (4,6%)	-	

Примечание. Достоверность различий $p < 0,05$.

14:00); в положении пациента сидя или лежа освещались обнаженные участки тела (лицо, руки). Продолжительность процедуры 30 мин. Количество процедур – 30 в течение 6 недель.

Результаты исследований заносились в индивидуальный протокол и в дальнейшем статистически обрабатывались с использованием программ Excel, EpiStat и Statistica 8.0. Описательная статистика при нормальном распределении признака (в соответствии с результатами теста Колмогорова – Смирнова) была представлена в виде среднего значения и средней ошибки средней арифметической ($M \pm m$), а также в виде медианы (Me). Описательная статистика качественных признаков была представлена также в виде абсолютных и относительных частот (процентов). 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 ИССЛЕДОВАНИЯ

Нарушение сна. При исследовании структуры сна у пациентов обеих групп расстройства выявлены в 100% случаев от 4 до 7 раз в неделю. У пациентов с ГИ преобладали инсомнические проявления с частыми эпизодами пробуждений и дневной сонливостью, инверсия цикла «сон – бодрствование» – засыпание в дневное и бодрствование в ночное время. У больных с ИИ преобладали трудности засыпания, укорочение продолжительности сна и синдром «апноэ во сне» (табл. 4). Статистически значимых различий в структуре сна у больных с разным типом инсульта не получено.

Исходно частота инсомнии как в 1-й, так и во 2-й группе составила в среднем 4,1 раза в неделю. Коли-

чественное исследование ночного сна с помощью анкеты А.М. Вейна выявило у всех больных обеих групп нарушения засыпания (2,1 балла), снижение продолжительности сна (2,4 балла); частые ночные пробуждения (1,9 балла); ухудшение общего самочувствия после пробуждения (2,1 балла). В 1-й группе (ИИ) у 89,2% больных выявили трудности засыпания и у 80% – поверхностный сон. Во 2-й группе 95,5% пациентов отмечали трудности засыпания; 73,3% жаловались на поверхностный сон и трудности засыпания после раннего пробуждения; 84,4% больных – раннее пробуждение. В целом согласно результатам анкеты А.М. Вейна расстройства сна у пациентов обеих групп были сопоставимы ($p > 0,05$; табл. 5).

При оценке нарушений сна по результатам полуколичественных шкал и опросников на фоне комплексной терапии с применением мелатонина выявлено, что уже через месяц прослеживалась положительная динамика в виде улучшения субъективных характеристик сна и уменьшения дневной сонливости. К концу 3-месячного курса терапии данные изменения достигали степени статистической значимости по следующим характеристикам: уменьшение времени засыпания (3,7 балла), увеличение продолжительности ночного сна (3,6 балла), снижение частоты ночных пробуждений (4,4 балла), улучшение самочувствия после утреннего пробуждения (4,3 балла). К концу 6-месячного периода наблюдения показатели не достигали исходных значений, сохранялось улучшение общего качества сна (табл. 5).

Таблица 5. Динамика характеристик сна

Группы пациентов	Оценка нарушений сна			
	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (Вейн А.М., 2001)				
1а (n = 33)	9,6 ± 4,8	12,1 ± 3,5	16,8 ± 2,1*	10,6 ± 4,4
1б (n = 32)	10,1 ± 3,4	10,5 ± 2,1	11,9 ± 3,2	10,2 ± 2,9
2а (n = 25)	15,5 ± 3,9	16,2 ± 4,3	19,2 ± 4,8*	12,4 ± 3,1
2б (n = 22)	15,9 ± 4,1	14,8 ± 3,7	16,1 ± 1,1	16,2 ± 3,2
Шкала сонливости Эпворта				
1а (n = 33)	18,1 ± 2,3	12,6 ± 2,1*	9,7 ± 2,1*	10,4 ± 2,2*
1б (n = 32)	19,4 ± 1,6	18,2 ± 1,3	16,8 ± 1,2	18,5 ± 1,3
2а (n = 25)	15,7 ± 2,5	9,2 ± 2,3	6,6 ± 3,2*	8,9 ± 3,0
2б (n = 22)	16,0 ± 1,3	15,4 ± 1,6	15,5 ± 1,8	15,6 ± 1,6
Анкета скрининга синдрома «апноэ во сне»				
1а (n = 33)	5,8 ± 1,4	5,3 ± 1,4	5,0 ± 1,4	5,4 ± 1,9
1б (n = 32)	5,7 ± 1,45	5,4 ± 1,42	5,0 ± 2,1	5,3 ± 2,1
2а (n = 25)	4,2 ± 2,1	4,0 ± 2,1	3,7 ± 2,3	4,2 ± 2,0
2б (n = 22)	4,4 ± 2,05	4,2 ± 2,1	3,9 ± 2,2	4,3 ± 2,1

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения. * $p < 0,05$.

Таблица 6. Динамика экскреции метаболита мелатонина 6-COMT в суточной моче

Группы пациентов	6-COMT (нг/мл)				
	До лечения	3 мес. (завершение терапии)	p (исходно 3 мес.)	6 мес. наблюдения	p (исходно 6 мес.)
1a (n = 33)	11,8 ± 4,8	18,6 ± 6,1*	<0,05	13,2 ± 4,7	0,87
2a (n = 25)	8,7 ± 5,9	15,8 ± 3,8*	<0,05	11,1 ± 4,6	0,63

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05.

По результатам скрининговой анкеты синдрома «апноэ во сне» отмечено, что храп во сне встречался у 60% обследованных, несколько преобладая в группе пациентов с ИИ. В каждой группе предъявляли жалобы на храп во сне 40% пациентов. У 22,2% пациентов с ГИ и у 26,8% в группе пациентов с ИИ выявлены периодические остановки дыхания во сне. Однако дневная сонливость в ослабленном состоянии после еды зарегистрирована в 83,5% в группе с ИИ и только у 35,5% пациентов в группе с ГИ (p < 0,05). Сонливость во время активной деятельности преимущественно встречалась среди лиц, страдающих ИИ, – 40,3% по сравнению с 20% пациентов с ГИ. Утренняя головная боль беспокоила 68,7% больных 1-й группы. В группе лиц с ГИ головную боль отмечали 52% пациентов. Высокий риск развития апноэ во сне (балл более 4) имели 66% пациентов с ГИ и 76% с ИИ. На фоне терапии мелатонином прослеживалась положительная динамика показателей скрининговой анкеты «апноэ во сне» к 1-му мес. приема препарата, которая сохранялась к 3-му мес. исследования (табл. 5).

Результаты исследования продемонстрировали исходное снижение уровня мелатонина у большинства пациентов с выявленными нарушениями сна. Содержание 6-COMT в моче различалось у пациентов 1-й и 2-й групп: у больных с ГИ концентрация 6-COMT была ниже, чем у пациентов с ИИ (p > 0,05; табл. 6). Анализ экскреции метаболита мелатонина в моче у пациентов с ОНМК на фоне комплексной терапии с применением мелатонина и фототерапии выявил статистически значимое повышение уровня экскреции 6-COMT в обеих группах к концу 3-месячного периода наблюдения (p < 0,05; табл. 6).

При проведении корреляционного анализа выявлена корреляционная связь частоты инсомнических проявлений с локализацией очага кровоизлияния и ишемии в правом полушарии (r = 0,28; p < 0,05), положительная прямая корреляционная зависимость между уровнем 6-COMT и показателями шкалы сонливости Эпворта (r = 0,44; p = 0,042).

Когнитивные функции. Исходно умеренные когнитивные нарушения и деменция легкой степени выявлены у 74 (66,1%) больных. Средний балл по шкале MoCA в 1-й группе составил 22,9 ± 1,7; во 2-й группе – 23,1 ± 1,6. В обеих группах отмечались нарушения способности быстрой ориентации в меняющейся обстановке, концентрации внимания при выполнении тестов. Выявлялись

снижение памяти, особенно на текущие события, замедленность мышления, быстрая истощаемость при напряженной умственной работе, сужение круга интересов. Память страдала умеренно, ее нарушения носили модально-неспецифический характер.

Под влиянием терапии отмечалась достоверная положительная динамика показателей нейродинамических (p < 0,05) и регуляторных функций (p < 0,05) в основных под-

группах пациентов. Позитивные изменения памяти сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, оставаясь статистически значимыми к концу исследования (табл. 7). Межгрупповых различий в приросте суммарного балла MoCa-теста в группах 1a и 2a на протяжении всего исследования не определялось (p > 0,05).

На фоне стандартной реабилитационной программы в контрольной подгруппе 16 наблюдалась положительная динамика через 3 мес. терапии с последующей стабилизацией показателей. В подгруппе 26 динамики регуляторных когнитивных функций на протяжении курса реабилитации не наблюдалось (p > 0,05; табл. 7).

При использовании батареи лобной дисфункции (FAB) у больных 1a- и 2a-подгрупп отмечено улучшение показателей в тестах простой и усложненной реакций выбора спустя 3 и 6 мес. наблюдения в сравнение с исходными показателями. При попытке назвать с закрытыми глазами слова на букву «л» отмечено улучшение произвольного воспроизведения мнестического материала. При выполнении трехэтапной двигательной программы исходно у 15% возникали трудности или динамическая апраксия. К 3-му, 6-му мес. наблюдалось достоверное улучшение программирования. В целом наблюдалось нарастание суммарного балла FAB (p > 0,05; табл. 8). При исследовании функции речи у больных выявлены трудности в произношении сложных в артикуляционном отношении слов, нарушения понимания логико-грамматических конструкций и сравнительных отношений. Через 6 мес. терапии наблюдения у пациентов всех групп увеличился объем оперативной и кратковременной памяти, сократилось время при вос-

Таблица 7. Динамика показателей когнитивных функций по данным шкалы MoCA

Группы	Сумма баллов		
	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Основная 1a (n = 32)	22,8 ± 1,7	26,7 ± 1,3*	26,8 ± 1,3*
Контроль 16 (n = 33)	22,9 ± 1,6	25,4 ± 1,4	25,2 ± 1,37
Основная 2a (n = 25)	22,9 ± 1,7	25,6 ± 1,6*	25,8 ± 1,4*
Контроль 26 (n = 22)	23,4 ± 1,5	23,6 ± 1,4	23,2 ± 1,6

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05.

Таблица 8. Динамика показателей когнитивных функций по данным FAB

Группы	Сумма баллов		
	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Основная 1а (n = 32)	13,3 ± 1,1	14,7 ± 0,9	16,2 ± 0,8
Контроль 1б (n = 33)	12,9 ± 1,3	14,4 ± 1,0	15,2 ± 0,9
Основная 2а (n = 25)	12,8 ± 1,7	13,6 ± 1,6	15,8 ± 1,4
Контроль 2б (n = 22)	12,6 ± 1,8	13,4 ± 1,6	14,2 ± 1,6

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения; p < 0,05.

произведении, улучшилась счетная деятельность, более значимо – у пациентов, в комплексную терапию которых включен Мелаксен и фототерапия. Перечисленные позитивные изменения свидетельствовали об улучшении механической памяти, повышении работоспособности больных, снижении утомляемости и заторможенности интеллектуальных процессов.

При проведении корреляционного анализа установлена зависимость между уровнем 6-COMT и наличием когнитивного дефицита по шкале MoCA ($r = 0,39$; $p = 0,027$), что может указывать на связь между уровнем гормона и функцией стратегически важных для когнитивных функций отделов головного мозга.

Психозомоциональные нарушения. Согласно проведенному тестированию с использованием шкалы HADS выявлен 21 пациент с выраженной тревожностью (18,75%); 46 пациентов (68,6%) с легкими тревожными и депрессивными расстройствами и 23 пациента (20,5%) с выраженной депрессией. При этом в 100% случаев депрессия сочеталась с инсомнией (суммарная оценка качества сна составила $10,9 \pm 3,6$ балла).

Наиболее выраженные расстройства имелись у больных с двигательными нарушениями, снижающими повседневную активность и возможность к самообслуживанию; главным образом у перенесших ГИ и – чаще – у лиц мужского пола. Пациенты предъявляли жалобы на неприятные ощущения, страх, опасения за невозможность личностной реализации, потерю лидерства в семье и профессиональную непригодность из-за перенесенного заболевания.

Средний показатель выраженности тревоги у пациентов 1-й группы до начала хронотерапии составлял 9,6 балла, у 13 больных результаты позволили диагностировать «явную» тревогу (более 12 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии). Средний показатель тревоги у пациентов 2-й группы – 9,3 балла; «явная» тревога прослеживалась у 8 человек. Выраженность симптомов тревожного спектра уменьшалась у большинства пациентов к концу 3-го мес. лечения: наблюдали статистически значимое снижение показателей до 7,4 у пациентов 1-й основной подгруппы и до 7,6 у пациентов 2-й основной подгруппы, что ниже диагностического показателя субклинической и «явной» тревоги: «явная» тревога была выявлена у 6 больных.

Средний балл выраженности депрессии по шкале HADS у больных 1-й группы до начала комплексной терапии с мелатонином составил 9,8; у 13 больных результаты позволяли диагностировать «явную» депрессию. Средний показатель выраженности депрессии у больных 2-й группы исходно равнялся 9,3; «явная» депрессия выявлялась у 10 человек. После 3-месячной терапии средний балл у пациентов обеих групп достоверно снизился ($p < 0,05$) и составил 7,3 и 7,4 соответственно (табл. 9). Это ниже диагностического показателя субклинической и явной депрессии; «явная» депрессия определялась у 8 больных 1-й группы и 7 пациентов 2-й группы. Статистически значимое уменьшение показателя шкалы HADS обнаруживали к 3-му мес. терапии у пациентов 1а- и 2а-подгрупп ($p < 0,05$). К 6-му мес. наблюдения отмечалось постепенное возвращение показателей тревоги и депрессии к значениям, не достигавшим исходных.

На фоне стандартной реабилитационной программы в контрольной подгруппе 1б наблюдалась положительная динамика через 3 мес. терапии с последующей стабилизацией показателей

К моменту окончания исследования в целом отмечалось улучшение общего самочувствия, что сопровождалось уменьшением лабильности настроения, внутреннего напряжения, тревожности, проявлений психомоторного беспокойства, а также частичной редукцией соматовегетативной симптоматики (улучшался процесс засыпания, уменьшилась выраженность головной боли, головокружения, астении). Изменения показателей тревоги и депрессии по шкале HADS ассоциировались с улучшением характеристик сна.

Таблица 9. Динамика эмоциональных нарушений по шкале HADS

Группы	Сумма баллов		
	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Тревога			
Основная 1а (n = 32)	9,7 ± 2,8	7,4 ± 3,5	7,9 ± 3,3
Контроль 1б (n = 33)	9,3 ± 2,9	8,9 ± 3,1	8,7 ± 3,1
Основная 2а (n = 25)	9,8 ± 3,2	7,6 ± 3,7	7,8 ± 3,5
Контроль 2б (n = 22)	9,1 ± 3,3	8,8 ± 3,3	8,7 ± 3,5
Депрессия			
Основная 1а (n = 32)	9,9 ± 2,7	7,3 ± 3,6*	7,5 ± 3,5
Контроль 1б (n = 33)	9,6 ± 3,1	8,7 ± 3,2	8,5 ± 3,2
Основная 2а (n = 25)	9,2 ± 3,3	7,4 ± 3,7*	7,8 ± 3,5
Контроль 2б (n = 22)	9,4 ± 3,2	8,9 ± 3,3	8,8 ± 3,3

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05.

Таблица 10. Динамика показателей мышечной силы по 6-балльной шкале оценки мышечной силы

Группы больных	Сумма баллов			
	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Верхняя конечность, баллы				
Основная 1а (n = 32)	3,1 ± 0,18	4,2 ± 0,24*	4,3 ± 0,22*	4,4 ± 0,23*
Контроль 1б (n = 33)	3,2 ± 0,19	3,5 ± 0,19	4,1 ± 0,2*	4,1 ± 0,24*
Основная 2а (n = 25)	3,1 ± 0,20	4,1 ± 0,2*	4,2 ± 0,21*	4,2 ± 0,21*
Контроль 2б (n = 22)	3,1 ± 0,21	3,4 ± 0,18	3,6 ± 0,17	3,7 ± 0,17*
Нижняя конечность, баллы				
Основная 1а (n = 32)	3,0 ± 0,15	3,7 ± 0,20*	4,2 ± 0,23*	4,5 ± 0,25*
Контроль 1б (n = 33)	2,9 ± 0,16	3,2 ± 0,18	4,4 ± 0,23*	4,5 ± 0,23*
Основная 2а (n = 25)	3,3 ± 0,11	3,7 ± 0,17	4,5 ± 0,2*	4,5 ± 0,2*
Контроль 2б (n = 22)	3,0 ± 0,16	3,3 ± 0,17	3,8 ± 0,2*	4,1 ± 0,22*

Примечание. Достоверность различий: р – исходно – соответствующий месяц лечения; * р < 0,05.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие отрицательной связи между величиной среднего балла по анкете субъективных характеристик сна и значениями уровня тревоги по шкале HADS ($r = -0,7$; $p < 0,05$) и депрессии ($r = -0,67$; $p < 0,05$). Данный факт свидетельствует о наличии тесной взаимосвязи выраженности эмоциональных расстройств и нарушений сна.

Динамика двигательных нарушений. По данным неврологического обследования, из очаговых симптомов наиболее часто встречались двигательные (58 больных с ИИ – 89,2% и 31 пациент – 66% при ГИ); чувствительные (24 пациента – 36,9% при ИИ; 15 человек (31,9%) при ГИ). Атаксия при локализации инфаркта мозга в ВББ имела у 6 больных (9,3%) и у 1 пациента с ГИ (2,1%).

Двигательные нарушения при ИИ были представлены гемипарезом различной степени выраженности: легкий гемипарез – у 22 пациентов, умеренный – у 15, тяжелый в 8 случаях; у 13 выявлялись признаки пирамидной недостаточности. После ГИ легкий гемипарез развивался у 14 человек, умеренный – в 11 случаях; у 6 больных – пирамидная недостаточность.

Через 1 мес. после начала реабилитации в основных подгруппах пациентов отмечено статистически значимое нарастание мышечной силы в руке и в ноге (табл. 10). В двух других подгруппах прослеживалась положительная тенденция к нарастанию мышечной силы, однако достоверного увеличения не наблюдалось (табл. 10). Включение в реабилитационный комплекс хромотерапии у пациентов в ранний восстановительный период ОНМК вне зависимости от формы инсульта оказывает положительное влияние на восстановление двигательной функции. При оценке через 6 мес. во всех группах отмечалось дальнейшее нарастание мышечной силы

(табл. 10), а различия между подгруппами утрачивали достоверный характер.

Сопоставление подгрупп пациентов не выявило достоверных различий в степени прироста мышечной силы для верхней и для нижней конечности. Применение хромотерапии несколько ускорило восстановление у пациентов основных подгрупп (положительная динамика через 1 мес. наблюдения; $p > 0,05$). Данный эффект может быть обусловлен активацией процессов нейропластичности и в связи с этим повышением эффективности реабилитационных мероприятий.

Как свидетельствуют данные таблицы 11, в основной подгруппе у больных с ГИ уже через 1 мес. реабилитации показатели инвалидизации по шкале Рэнкина снизились в 1,2 раза. В остальных подгруппах отмечалось постепенное снижение показателей по шкале Рэнкина, достигая статистической значимости к 6-му мес. наблюдения. Нужно подчеркнуть более быструю динамику показателей изучаемой шкалы у пациентов основных подгрупп.

Таблица 11. Динамика показателей шкалы Рэнкина

Группы больных	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Основная 1а (n = 32)	3,4 ± 0,9	3,1 ± 1,1	2,7 ± 1,2*	1,9 ± 1,3*
Контроль 1б (n = 33)	3,5 ± 0,8	3,4 ± 0,9	3,1 ± 1,1	2,5 ± 1,3*
Основная 2а (n = 25)	3,3 ± 0,7	2,7 ± 0,8*	2,5 ± 1,1*	1,8 ± 1,4*
Контроль 2б (n = 22)	3,0 ± 0,6	2,7 ± 0,7	2,4 ± 1,1*	2,0 ± 1,2*

Примечание. Достоверность различий: р – исходно – соответствующий месяц лечения; * р < 0,05.

При проведении корреляционного анализа выявлена тенденция к наличию связи между уровнем 6-СОМТ и показателями по шкале Рэнкина ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

Динамика шкалы Бартел. Исходно пациенты всех групп не различались по сумме баллов по шкале Бартел. Через 3 мес. после начала реабилитационных мероприятий увеличение суммы баллов в подгруппах 1а, 1б и 2а было статистически значимым (табл. 12). К окончанию 6-го мес. наблюдалось дальнейшее нарастание суммы баллов, и прирост во всех подгруппах становился статистически значимым ($p < 0,05$; табл. 12).

Включение в реабилитационный комплекс хромотерапии у пациентов в ранний восстановительный период ОНМК вне зависимости от формы инсульта оказывает положительное влияние на восстановление двигательной функции

Статистически значимая динамика суммарных показателей индекса Бартел у пациентов с ИИ была обусловлена нарастанием баллов по критериям движения (подъем по лестнице – прирост за 1 мес. 46%, пересаживание – 40%, ходьба – 80,6%) и навыков самообслуживания

Таблица 12. Динамика показателей повседневной активности и функциональной независимости по шкале Бартел и качества жизни по визуально-аналоговой шкале EQ-5D

Группы больных	Сумма баллов		
	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
По шкале Бартел			
Основная 1а (n = 32)	58,2 ± 2,8	80,4 ± 4,0*	85,8 ± 2,9*
Контроль 1б (n = 33)	58,8 ± 2,9	70,2 ± 3,5*	84,1 ± 2,0*
Основная 2а (n = 25)	60,5 ± 3,3	75,5 ± 3,1*	84,3 ± 3,0*
Контроль 2б (n = 22)	58,9 ± 2,9	62,7 ± 2,7	79,5 ± 3,0*
Опросник EQ-5D, баллы VAS			
Основная 1а (n = 32)	46,4 ± 2,2	61,2 ± 3,0*	72,3 ± 4,6*
Контроль 1б (n = 33)	46,0 ± 2,5	53,4 ± 2,8	59,5 ± 2,9*
Основная 2а (n = 25)	47,8 ± 2,7	70,8 ± 2,7*	71,8 ± 3,4*
Контроль 2б (n = 22)	46,3 ± 2,5	49,7 ± 2,4	46,4 ± 2,1

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05.

(прием пищи – прирост за 1 мес. 54%, прием ванны – 60%, пользование туалетом – 46%). В группах больных ГИ наблюдалась схожая динамика. Максимальный прирост показателей зафиксирован в группе 2а уже через месяц реабилитации по подшкалам: подъем по лестнице (32,7%), пересаживание (40%), ходьба (77%), прием пищи (49,5%) и пользование туалетом (38%). Положительная динамика показателей этих подшкал сохранялась на протяжении всего периода реабилитации (табл. 12).

Качество жизни. Исходно все пациенты отметили наличие проблем по всем компонентам качества жизни опросника EuroQol-5D. Наличие трудностей по уходу за собой отметили 63 человека (56,3%); некоторые затруднения в передвижении испытывали 59 опрошенных (52,7%); тревожность и депрессию – 54 (48,2%) больных. Показатели качества жизни по VAS исходно составили 46,3 ± 2,3 балла в 1-й группе и 46,8 ± 2,4 балла во 2-й группе. Через 3 мес. оценка уровня качества жизни повысилась, и в основных подгруппах эти изменения достигали степени статистической значимости. У пациентов 1а- и 2а-подгрупп уровень показателей качества жизни продолжал нарастать к 6-му мес. наблюдения; у пациентов 1б- и 2б-подгрупп уровень качества жизни также имел положительную динамику за весь период реабилитации, достигая статистической значимости к 6-му мес. наблюдения (табл. 12).

Общая оценка по шкале EQ-5D была достоверно выше у пациентов, имеющих более высокие баллы по шкале Бартел (r = 0,47, p < 0,05) и низкие баллы по шкале Рэнкина (r = -0,54, p < 0,05). Оценка по шкале Бартел достоверно коррелировала с оценкой по шкале HADS

(r = -0,68, p < 0,05) и MoCA (r = 0,49, p < 0,05) через 6 мес. наблюдения. Оценка шкалы EQ-5D через 6 мес. достоверно коррелировала с оценкой по шкале MoCA через 1, 3 и 6 мес. (r = 0,47, r = 0,38, r = 0,37; p < 0,05), показателями шкалы Вейна А.М. через 3 и 6 мес. (r = 0,42; r = 0,39, p < 0,05), показателями подшкалы депрессии HADS через 3 и 6 мес. (r = -0,28; r = -0,44; p < 0,05).

Динамика концентрации BDNF. Исследование содержания BDNF в плазме крови выявило исходно низкую продукцию у всех исследуемых больных. Через 3 мес. средняя концентрация BDNF в плазме у пациентов 1а-группы возросла до 22,6 ± 1,6 пг/мл. У пациентов 1б-подгруппы (стандартная терапия) также наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации BDNF до 17,9 ± 1,4 пг/мл (p < 0,05), что отражает существенные функциональные перестройки в ЦНС, связанные с увеличением продукции нейротрофического фактора мозга. Однако в 1а-подгруппе пациентов данные изменения были более значимы (p < 0,05). Аналогичные изменения были получены и в подгруппе 2а: отмечалось достоверное повышение концентрации BDNF в плазме крови по сравнению с исходными данными и параметрами подгруппы сравнения, где рост показателей не был статистически значим (табл. 13). Среднее содержание BDNF в плазме крови пациентов подгруппы 2а достоверно (p < 0,05) увеличилось до значения 23,6 ± 2,1 пг/мл по сравнению с базальным уровнем (8,1 ± 1,2 пг/мл) и соответствующим показателем группы сравнения (12,3 ± 1,6 пг/мл). Через 6 мес. после начала реабилитации уровень BDNF снизился по сравнению с исследованием через 3 мес., однако оставался достоверно выше по сравнению с исходными значениями во всех подгруппах (табл. 13).

Таблица 13. Динамика концентрации BDNF (пг/мл)

Показатели	BDNF, пг/мл		
	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Основная 1а (n = 32)	7,8 ± 1,1	22,6 ± 1,6*	19,4 ± 2,2*
Контроль 1б (n = 33)	8,6 ± 1,0	17,9 ± 1,4*	12,2 ± 1,5
Различия между подгруппами	t = 0,54, p > 0,05	t = 2,21, p < 0,05	t = 1,99, p > 0,05
Основная 2а (n = 25)	8,1 ± 1,2	23,6 ± 2,1*	20,8 ± 2,8*
Контроль 2б (n = 22)	7,9 ± 1,5	12,3 ± 1,6	11,7 ± 1,4
Различия между подгруппами	t = 0,1, p > 0,05	t = 3,11, p < 0,05	t = 3,23, p < 0,05

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05.

Таким образом, применение мелатонина и фототерапии достоверно изменяло динамику BDNF у пациентов как с ИИ, так и с ГИ. При проведении корреляционного анализа установлена сильная прямая связь между повы-

шением концентрации в плазме крови BDNF и увеличением интегрального значения опросника MoCA в подгруппах 1а и 2а по сравнению с исходными параметрами ($r = 0,88$ и $0,89$ соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, выявлена отрицательная корреляционная связь между увеличением концентрации в плазме крови BDNF и выраженностью показателей депрессии по шкале HADS в основных подгруппах ($r = -0,26$ и $-0,28$ соответственно; $p < 0,05$). Несмотря на более высокий уровень BDNF в основных подгруппах, прямой зависимости между уровнем BDNF и восстановлением мышечной силы установлено не было ($r = 0,18$ и $0,19$ соответственно; $p > 0,05$).

На фоне комплексной хронотерапевтической коррекции выявленных нарушений в ранний восстановительный период инсульта с применением фототерапии и Мелаксена® выявлено положительное терапевтическое действие мелатонина

Оценка эффективности терапии. К моменту завершения исследования терапевтический эффект разной степени выраженности наблюдали у 100% пациентов: очень хороший терапевтический эффект – у 12 (10,9%) пациентов, хороший – у 52 (46,3%) пациентов и удовлетворительный – у 48 (42,8%). При анализе по группам клиническая эффективность статистически значимо выше у пациентов 1а- и 2а-подгрупп ($p < 0,05$).

Побочные эффекты и переносимость. Ухудшения состояния у исследованных больных во время приема Мелаксена® не зарегистрировано. В качестве побочного эффекта у 4 пациентов (7,0%) отмечалась дневная сонливость в течение 1-й недели терапии, которая прошла самостоятельно и не требовала отмены препарата или дополнительной терапии. Других побочных эффектов не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время перспективным в изучении проблемы инсульта и его последствий (когнитивные нарушения, эмоциональные расстройства, двигательный дефицит) представляется хронобиологический подход. Большая роль в развитии инсульта отводится мелатонину [20–21]. На сегодняшний день получены убедительные данные в отношении взаимосвязи уровня этого гормона, депрессии и нарушения сна после инсульта [33]. Актуальной задачей является поиск эффективного и безопасного средства коррекции постинсультных расстройств, действующего на хронобиологическом уровне.

В проведенном исследовании у всех пациентов с разными формами ОНМК были выявлены расстройства сна, при этом у пациентов с ГИ преобладали нарушения околосуточного цикла «сон – бодрствование», тогда как у пациентов с ИИ чаще встречались инсомния и синдром «апноэ во сне». В ходе исследования было выявлено снижение уровня 6-COMT в моче, причем более выражен-

ное – у пациентов с ИИ, что согласуется с результатами других работ [34–36]. Наличие когнитивных нарушений, нарушений сна и эмоциональных расстройств было взаимосвязано с низким уровнем 6-COMT в моче у обследованных больных.

На фоне комплексной хронотерапевтической коррекции выявленных нарушений в ранний восстановительный период инсульта с применением фототерапии и Мелаксена® выявлено положительное терапевтическое действие мелатонина. В настоящем исследовании продемонстрирован снотворный эффект препарата в виде уменьшения времени засыпания пациентов, обусловленного смещением фазы сна на более раннее время. Наряду с улучшением характеристик ночного сна, уменьшилась выраженность дневной сонливости по шкале Эпворта, частоты ночных пробуждений. Также отмечалось и достоверное улучшение по остальным показателям качества сна.

Снижение уровней тревоги и депрессии по HADS, наблюдавшееся в настоящем исследовании на фоне хронотерапии, вероятнее всего, связано с улучшением качества сна. Однако не исключаются истинные антидепрессивный и анксиолитический эффекты мелатонина, которые описываются в исследованиях на животных (мелатонин) и у людей с биполярным расстройством (агонист мелатониновых рецепторов – рамелтеон) [33].

Одновременно с нормализацией сна прослеживалась положительная динамика клиничко-неврологических показателей, что сопровождалось достоверным повышением уровня экскреции 6-COMT в моче в обеих группах пациентов к концу 3-месячного периода наблюдения. Статистически значимо улучшились суммарные показатели когнитивных и психоэмоциональных функций больных, качество жизни пациентов. Препарат в равной степени оказывал положительное влияние на память и другие интеллектуальные функции у больных как с ГИ, так и с ИИ, ускоряя процесс реабилитации по сравнению с группами контроля. Терапевтический эффект сохранялся после завершения комплексной хронотерапии в течение 3 мес., что может быть обусловлено стимуляцией процессов нейропластичности.

Применение хронотерапии несколько ускоряло восстановление у пациентов основных подгрупп (положительная динамика через 1 мес. наблюдения; $p > 0,05$)

Данный факт подтверждается и сохранностью выработки BDNF на более высоком по сравнению с исходными показателями уровне на протяжении 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение хронотерапевтической коррекции в комплексную реабилитационную программу пациентов, перенесших ЦИ, в раннем восстановительном периоде приводит к улучшению субъективно оцениваемых харак-

теристик ночного сна: уменьшается число ночных пробуждений, наблюдается значительное укорочение времени засыпания, улучшается качество утреннего пробуждения, продолжительность и общее качество сна. Улучшение сна на фоне хронотерапии (фототерапия, Мелаксен®) сопровождается уменьшением выраженности проявлений синдрома «апноэ во сне», дневной сонливости, ког-

нитивных нарушений, депрессии и тревоги, ускорением темпов восстановления двигательных и интеллектуальных функций.

Это позволяет рекомендовать включение хронотерапии (фототерапия, Мелаксен®) в комплексную реабилитацию пациентов в раннем восстановительном периоде



ЛИТЕРАТУРА

- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (Прил.)*, 2003, 103(8): 4-9.
- Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG et al. Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischemic attack and ischemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*, 2015 Sep, 14(9): 903-13.
- Полуэктов М.Г., Центерадзе С.Л. Влияние нарушений сна на возникновение и течение мозгового инсульта. *Медицинский Совет*, 2015, 2: 10-15. doi: 10.21518/2079-701X-2015-2-10-15.
- Kantermann T, Meisel A, Fitzthum K, Penzel T, Fietze I, Ulm L. Changes in chronotype after stroke: a pilot study. *Front Neurol*, 2015, 5: 287. doi: 10.3389/fneur.2014.00287.
- Palma JA, Urrestarazu E, Iriarte J Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: a review. *Sleep Med*, 2013, 14(3): 229-36.
- Маркин С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт. *РМЖ*, 2008, 12: 1677-1681.
- Laugsand LE, Strand LB, Vatten LJ, Janszky I, Bjorngaard JH. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries-the HUNT Study. *Sleep*, 2014, 37: 1777-1786. doi: 10.5665/sleep.4170.
- Leng Y, Cappuccio FP, Wainwright NWJ, Surtees PG, Luben R, Brayne C & Khaw K-T. Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: A prospective study and meta-analysis. *Neurology*, 201584(11): 1072-1079. doi: 10.1212/WNL.0000000000001371.
- Wu M-P, Lin H-J, Weng S-F, Ho C-H, Wang J-J & HsuY-W. Insomnia Subtypes and the Subsequent Risks of Stroke: Report From a Nationally Representative Cohort. *Stroke*, 201445(5), 1349-1354. doi: 10.1161/strokeaha.113.003675.
- Hermann DM, Bassetti CL. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology*. 2016 Sep 27, 87(13): 1407-16. doi: 10.1212/WNL.0000000000003037.
- Кулеш А.А., Шестаков В.В. Хронобиологические показатели, когнитивный, эмоциональный статус и качество сна в остром периоде инсульта. *Журнал неврол. и психиатр.* 2013, 4: 24-28.
- Костенко Е.В., Петрова Л.В., Эннеева М.А., Камчатнов П.Р. Нарушения сна и циркадианных ритмов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 115(3): 30-37. doi: 10.17116/jnevro20151156186-89.
- Mayer G, Jennum P, Riemann D, and Dauvilliers Y. Insomnia in central neurologic diseases – Occurrence and management. *Sleep Medicine Reviews*, 15(6): 369-378. doi: 10.1016/j.smrv.2011.01.005.
- Полуэктов М.Г., Бахревский И.Е., Кошелев И.Ю. [и др.]. Расстройства дыхания во сне при церебральном инсульте. *Журн. неврол. и психиатр. (приложение «Инсульт»)*, 2002, 5: 22-26.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, & Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(19), 2034-2041. doi: 10.1056/nejmoa043104.
- Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep*, 2003, 26: 293-297. doi: 10.1093/sleep/26.3.293.
- Фломин Ю.В. Расстройства сна у пациентов с инсультом: выявление, клиническое значение и современные подходы к лечению. *МНЖ*. 2014. 63: 79-90.
- Левин Я.И., Гасанов Р.Л., Гитлевич Т.Р., Лесняк В.Н. Мозговой инсульт и ночной сон. *Совр. психиатр. им. П.Б. Ганнушкина*, 1998, 3: 13-15.
- Левин Я.И., Полуэктов М.Г. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. М.: Медфорум, 2013, 432 с.
- Левин Я.И. Мелатонин (мелаксен) в терапии инсомнии. *РМЖ*, 2005, 13(7): 498-500.
- Мендель В.Э., Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике. *РМЖ*, 2010, 6: 336-342. doi: 10.1136/bmj.c4879.
- Яхно Н.Н. Отчет о клинической эффективности препарата «МЕЛАКСЕН» фирмы Unipharm-USA (США) при лечении инсомний. *Лечащий врач*, 1999, 10: 34-37.
- Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н., Скоромец А.А., Бельская Г.Н., Густов А.В., Доронин Б.М., Поверенова И.Е., Спиринов Н.Н., Якупов Э.З. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной недостаточностью. *Журн. неврол. и психиатр.*, 2012, 112: 9.
- Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic applications of melatonin. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 2013, 4(1): 13-24. doi: 10.1177/2042018813476084.
- Romero A, Ramos E, Patiño P, Oset-Gasque M, López-Muñoz F, Marco-Contelles J. Melatonin and Nitrones As Potential Therapeutic Agents for Stroke. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2016, 8. doi: 10.3389/fnagi.2016.00281.
- Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougereou C. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2016 Dec 28, 14. (Epub ahead of print). doi: 10.2174/1570159X14666161228122115.
- Ковалева Н.С. Использование количественной электроэнцефалографии при ишемическом инсульте в условиях применения мелатонина. Дисс. ... канд. мед. наук. Пятигорск. 2011. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/ispolzovanie-kolichestvennoy-elektroentsefalografii-pri-ishesicheskomi-insulte-v-usloviyah-primeneniya-melatonina>. Ссылка активна на 14.03.2017.
- Костенко Е.В., Петрова Л.В. Эффективность коррекции нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств препаратом мелаксен® с учетом уровня секреции мелатонина у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Consilium Medicum. Неврология. Ревматология*, 2015, 1: 38-46.
- Yu X, Li Z, Zheng H, Ho J, Chan M, Wu W. Protective roles of melatonin in central nervous system diseases by regulation of neural stem cells. *Cell Proliferation*, 2016. doi: 10.1111/cpr.12323.
- Ghareghani M, Sadeghi H, Zibara K, Danaei N, Azari H, Ghanbari A. Melatonin Increases Oligodendrocyte Differentiation in Cultured Neural Stem Cells. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2016. doi: 10.1007/s10571-016-0450-4.
- Pandi-Perumal S, Ba Hammam A, Brown G, Spence D, Bharti V, Kaur C, Hardeland R, Cardinali D. Melatonin Antioxidative Defense: Therapeutical Implications for Aging and Neurodegenerative Processes. *Neurotoxicity Research*, 2012, 23(3): 267-300. doi: 10.1007/s12640-012-9337-4.
- Tan D, Manchester L, Qin L, Reiter R. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(12): 2124. doi: 10.3390/ijms17122124.
- Полуэктов М.Г., Центерадзе С.Л. Дополнительные возможности восстановления больных после ишемического инсульта. Возможности лечения ишемического инсульта в неврологическом стационаре. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*, 2014, 5: 32-38.
- Kulesh A., Shestakov V. (2013). The association between urinary 6-sulphatoxymelatonin level, cognitive and emotional status and sleep quality in acute stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, 333: e255. doi: 10.1016/j.jns.2013.07.983.
- Ritzenthaler T, Lhommeau I, Douillard S. Dynamics of oxidative stress and urinary excretion of melatonin and its metabolites during acute ischemic stroke. *Neurosci Lett*, 2013, 544: 1-4. doi: 10.1016/j.neulet.2013.02.073.
- Ritzenthaler T, Nighoghossian N, Berthiller J. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischemic stroke. *J Pineal Res*, 2009, 46: 349-352. doi: 10.1111/j.1600-079x.2009.00670.x.

КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



МЕЛАКСЕН 24
ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН
И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ



В.А. ПАРФЕНОВ¹, д.м.н., профессор, О.Н. ГЕРАСИМОВА²¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России² ЗАО «Медицинские услуги», Москва

ПРИЧИНЫ, ДИАГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЛЮМБАЛГИИ:

МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

В нашей стране остаются распространенными многие мифы о причинах диагностики и лечения боли в спине: остеохондроз – основная причина боли, магнитно-резонансная томография – лучший метод диагностики, мануальная терапия и иглорефлексотерапия – основные методы лечения. Изложены современные данные о причинах, диагностике, лечении острой и хронической боли в пояснично-крестцовой области (люмбалгии). Представлен собственный опыт лечения пациентов с острой и хронической болью в спине.

Ключевые слова: боли в спине, неспецифическая люмбалгия, нестероидные противовоспалительные средства, мелоксикам, Молис.

V.A. PARFENOV¹, MD, Prof., O.N. GERASIMOVA²¹ Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia² CJSC Medical Services, Moscow

CAUSES, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF UNSPECIFIC LUMBALGIA: MYTHS AND REALITY

In our country there are many common myths about the causes, diagnosis and treatment of back pain: osteochondrosis is the main cause of the pain, magnetic resonance imaging is the best method of diagnosis, manual therapy and acupuncture are the basic methods of treatment. Up-to-date data on the causes, diagnosis, treatment of acute and chronic pain in the lumbosacral region (lumbalgia) are provided. The own experience of treatment of patients with acute and chronic back pain is demonstrated.

Keywords: back pain, unspecific lumbalgia, nonsteroidal antiinflammatory drugs, meloxicam, Movalis.

Ведение пациентов с болью в пояснично-крестцовой области (люмбалгией) – актуальная проблема современной медицины. В нашей стране широко распространены различные мифы о причинах, диагностике и лечении люмбалгии, при этом современные эффективные методы лечения не столь широко известны и не используются в полной мере [1].

МИФ 1. ОСТЕОХОНДРОЗ – ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ЛЮМБАЛГИИ

В нашей стране многие врачи связывают боль в спине с остеохондрозом, но согласно международной классификации болезней и синдромов 10-го пересмотра (МКБ-10) к остеохондрозу относят только дегенеративные изменения в межпозвоночном диске и возникающие вследствие этого дегенеративно-дистрофические изменения в позвонках [2]. Вызывающие боль в спине патоморфологические изменения позвоночника (грыжа диска, спондилолистез, стеноз позвоночного канала и др.) рассматриваются отдельно от остеохондроза позвоночника (табл. 1).

ПРИЧИНЫ ЛЮМБАЛГИИ

Выделяют три основные причины люмбалгии: 1) неспецифическая (скелетно-мышечная) боль; 2) серьезная патология (опухоль, травма, инфекция и др.); 3) дис-

когенная радикулопатия, поясничный стеноз [3–5]. Наиболее часто (80–90% случаев) в клинической практике встречается неспецифическая (скелетно-мышечная, механическая) боль, которая может быть вызвана поражением мышц и связок, межпозвоночного диска, фасеточного сустава, крестцово-подвздошного сочленения [4]. В МКБ-10 неспецифическая боль в спине соответствует рубрикам М.54.5 – боль внизу спины (люмбалгия) и М54.4 – люмбаго с ишиасом [2].

Компрессионная радикулопатия и поясничный стеноз отмечаются в 4–7% случаев, синдром конского хвоста – в 0,04%, другие причины, включая опухолевое поражение, травму, инфекции, ревматическое поражение, суммарно составляют менее 7% случаев [4].

Неспецифическая люмбалгия имеет относительно благоприятный прогноз, она проходит в течение нескольких дней или недель, но в части случаев принимает хроническое течение и приводит к инвалидности. В современной биопсихосоциальной модели боли в спине выделяют биологический (анатомические источники боли), а также психологический и социальный аспекты. Хроническому течению боли способствует неадекватное лечение острой боли, длительный постельный режим при острой боли в спине, чрезмерное ограничение физических нагрузок, «болевого» тип личности, пониженный фон настроения, в части случаев заинтересованность пациента в длительной нетрудоспособности, аггравация имеющихся симптомов или рентное отношение к болезни [4, 6, 7].

Таблица 1. Некоторые дорсопатии (патология позвоночника) и дорсалгия (боль в спине) в МКБ-10

Деформирующие дорсопатии (M40–M43)
M40 Кифоз и лордоз
M41 Сколиоз
M42 Остеохондроз позвоночника
M42.0 Юношеский остеохондроз позвоночника
M42.1 Остеохондроз позвоночника у взрослых
M42.9 Остеохондроз позвоночника неуточненный
M43 Другие деформирующие дорсопатии
M45 Анкилозирующий спондилит
M46 Другие воспалительные спондилопатии
M47 Спондилез
M48 Другие спондилопатии
M49 Спондилопатии при болезнях, классифицированных в других рубриках
Другие дорсопатии (M50–M54)
M50 Поражения межпозвоночных дисков шейного отдела
M50.0 Поражение межпозвоночного диска шейного отдела с миелопатией
M50.1 Поражение межпозвоночного диска шейного отдела с радикулопатией
M51 Поражения межпозвоночных дисков других отделов
M51.0 Поражение межпозвоночного диска поясничного и других отделов с миелопатией
M51.1 Поражение межпозвоночного диска поясничного и других отделов с радикулопатией
M53 Другие дорсопатии, не классифицированные в других рубриках
M54 Дорсалгия
M54.0 Пониктит, поражающий шейный отдел и позвоночник
M54.1 Радикулопатия
M54.2 Цервикалгия
M54.3 Ишиас
M54.4 Люмбаго с ишиасом
M54.5 Боль внизу спины
M54.6 Боль в грудном отделе позвоночника
M54.8 Другая дорсалгия
M54.9 Дорсалгия неуточненная

МИФ № 2. РЕНТГЕНОВСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ИЛИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ – ОСНОВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ЛЮМБАЛГИИ

Многие пациенты и, к сожалению, значительная часть врачей в нашей стране считают, что рентгеновская компьютерная томография (РКТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) – основное обследование при люмбалгии. Однако ни в одной из имеющихся рекомендаций (различных стран, общих европейских) по обследованию пациента с люмбалгией не выделяется необходимость проведения рентгенографии, РКТ или МРТ при первом обследовании, за исключением тех случаев, когда выявлены симптомы опасного заболевания («красные флажки») [5]. К сожалению, в нашей стране инструментальные обследования входят в медико-экономический стандарт обследования,

поэтому проводятся большинству пациентов, обращающихся к врачу с жалобой на боль в спине [1, 7].

По данным МРТ дегенеративные изменения межпозвоночных дисков отмечаются у 46–93% пациентов, которые не страдают болью в спине, при этом протрузии или экструзии межпозвоночного диска наблюдаются в 20–80% случаев [8]. Бессимптомные протрузии дисков обнаруживаются у пациентов 25–39 лет в 35% случаев, старше 60 лет – в 100% случаев, поэтому интерпретацию данных МРТ следует проводить в сопоставлении с данными неврологического обследования [7].

Проведение МРТ у пациентов с острой люмбалгией без опасных симптомов («красных флажков») не улучшает прогноз заболевания, не влияет на развитие осложнений и хронизацию процесса, при этом неоправданно увеличивается стоимость лечения, обеспокоенность пациента и частота нейрохирургических вмешательств [9]. Пациенты, которым были выполнены рентгенография, РКТ или МРТ и при этом получена информация о наличии у них изменений, например грыж межпозвоночных дисков, имеют худший прогноз восстановления, чем те пациенты, которым не проводили инструментальных обследований [9]. В нашей стране значительная часть пациентов самостоятельно (без консультации с врачом) проходят МРТ позвоночника, при этом полученные результаты (например, наличие нескольких грыж межпозвоночных дисков) утяжеляют болезнь в понимании пациента и часто ухудшают ее течение. Частое использование МРТ позвоночника связано и с неправильными представлениями о причинах боли в спине самих пациентов, которые предполагают у себя какое-либо механическое повреждение позвоночника, требующее для эффективного лечения инструментального обследования [10]. Примерно половина пациентов, обратившихся за консультацией к врачу в связи с болью в спине, считают необходимым проведение инструментального обследования для уточнения ее причины [11].

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА С ЛЮМБАЛГИЕЙ

При обследовании пациента с люмбалгией ведущую роль играют выяснение жалоб, сбор анамнеза и краткое соматическое и неврологическое обследование, что позволяет исключить признаки специфического заболевания, для которого характерны симптомы опасности, или «красные флажки». Диагноз *неспецифической люмбалгии* в значительной степени основывается на жалобах пациента и данных анамнеза, позволяющих исключить специфическое заболевание [3, 6, 7]. Характерно развитие боли после физической нагрузки, неловкого движения или длительного пребывания в неудобном положении. Обычно боль носит ноющий характер, усиливается при движении в поясничном отделе позвоночника, определенных позах, ходьбе. При неврологическом обследовании отсутствуют признаки радикулопатии (парезы, расстройства чувствительности, утрата рефлексов). Если у пациента не наблюдается облегчения боли в спине при адекватном лечении в течение 4–8 нед., необходимо повторное обследование для исключения специфической причины заболевания.

Для уточнения прогноза и выработки эффективной тактики ведения у пациентов с частыми обострениями, хронической болью большое значение имеет оценка психосоциальных факторов, или «желтых флажков».

МИФ № 3. МАНУАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, ИГЛОРЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ – ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ ЛЮМБАЛГИИ

Мануальная терапия широко используется у пациентов с острой болью в спине, при этом в течение относительно короткого времени у многих пациентов исчезает боль и полностью восстанавливается функциональное состояние [12]. Многие пациенты и врачи считают, что лучшее средство при боли в спине – мануальная терапия. Однако, по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), основанных на сравнении имитации и реальной мануальной терапии, не показана эффективность этой терапии при острой боли в спине, что позволяет связать выздоровление с естественным процессом, который усиливается психологическими феноменами мануальной терапии [3]. В некоторых национальных рекомендациях (Австрия, Канада, США, Германия) допускается возможность применения мануальной терапии в период острой боли (2–6 нед.), если нет эффекта от адекватного лечения, однако эксперты из Великобритании не рекомендуют проводить мануальную терапию в этот период [5].

При хронической неспецифической люмбалгии мануальная терапия расценивается как один из возможных методов терапии [5]. Кохрановский анализ эффективности мануальной терапии, включавший 26 РКИ, показал, что мануальная терапия дает незначительное облегчение боли и улучшение функционального состояния при хронической неспецифической боли в спине [13]. Однако не получено данных о том, что мануальная терапия улучшает качество жизни пациентов, способствует возвращению к профессиональной деятельности.

Иглорефлексотерапия (акупунктура) широко используется во многих странах, многие пациенты отмечают улучшение после ее проведения. Однако в большинстве исследований, в которых у пациентов с люмбалгией сравнивалась иглорефлексотерапия с ее имитацией, не получено данных о преимуществе (уменьшение боли, двигательных расстройств, улучшение функционального состояния) иглорефлексотерапии [14]. В одном из последних системных анализов, посвященных эффективности иглорефлексотерапии, отмечается, что ее эффективность невысока при острой боли в спине, но при хронической боли в спине акупунктура способна уменьшить боль и улучшить функциональное состояние [15].

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЛЮМБАЛГИИ

При острой неспецифической люмбалгии следует в простой форме рассказать пациенту о хорошем прогнозе, высокой вероятности быстрого выздоровления, необходимости сохранения активного образа жизни и при воз-

можности продолжения работы, социальной и бытовой деятельности [3, 5].

Для уменьшения острой боли в спине рекомендуются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), при этом не установлено достоверного преимущества какого-либо одного НПВС перед другими в отношении облегчения неспецифической боли, у 70–80% пациентов наблюдается положительный эффект после приема определенного НПВС, поэтому при отсутствии эффекта одного НПВС целесообразно назначить другой [16]. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что парентеральное (внутримышечное, внутривенное) введение НПВС имеет какие-либо преимущества перед приемом препаратов внутрь, однако врачи общей практики часто предпочитают парентеральное назначение НПВС, особенно при острой и интенсивной боли [17].

В остром периоде (примерно 7 дней) люмбалгии не рекомендуется лечебная гимнастика, однако в дальнейшем присоединение физических упражнений снижает вероятность хронического течения люмбалгии [18]. При сохранении боли в течение 4 нед. и более лечебная гимнастика расценивается как метод, ускоряющий регресс боли и снижающий риск ее хронизации [19].

У пациентов с люмбалгией часто используются различные физиотерапевтические методы, массаж спины. Однако, по данным Кохрановского анализа, даже любимый большинством пациентов массаж приводит только к кратковременному улучшению и не влияет на отдаленные результаты функционального восстановления [20].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

У пациентов с хронической неспецифической люмбалгией наиболее эффективен комплексный (мультидисциплинарный) подход, который широко распространен в современных специализированных клиниках Западной Европы, США, Австралии и многих других странах [21]. Он основывается на привлечении различных специалистов (физиотерапевт, психолог, невролог, анестезиолог и др.), осуществляется в специализированном центре (госпитализация пациента или посещение дневного стационара) и всегда включает рационализацию медикаментозного лечения, комплекс лечебной гимнастики, коррекцию (при необходимости) рабочего места, образовательную программу («школа») при боли в спине, а также когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) [21]. Мультидисциплинарное лечение рассматривается как наиболее эффективный метод терапии у пациентов с хронической болью в спине, у которых не дали положительного результата различные методы лечения [22].

Лечебная гимнастика (регулярные физические упражнения по рекомендации и под контролем специалиста) – наиболее эффективное направление лечения хронической боли в спине (метод первого выбора). Нет убедительных данных о преимуществе какого-либо метода лечебной гимнастики или комплекса упражнений, ведущее значение имеет регулярность физических упражне-

ний, исключение резких и чрезмерных упражнений, способных вызвать обострение боли [23]. Некоторое преимущество имеют физические упражнения на свежем воздухе (аэробная лечебная гимнастика), регулярные упражнения в домашних условиях по рекомендации специалиста и пешие прогулки на свежем воздухе (не менее 3–4 раз в неделю по 30 мин). Пешие прогулки, ходьба – высокоэффективный метод лечения и профилактики хронической неспецифической боли в спине [24].

Многие пациенты с хронической люмбагией ограничивают свою активность, боятся движений (кинезиофобия), нередко испытывают ощущение безысходности, предполагают плохой прогноз заболевания и длительную (или даже пожизненную) инвалидность (катастрофизация). КПТ направлена на изменение представлений пациента о заболевании, хронической боли, ее течении и прогнозе (когнитивная часть) и на модификацию поведения пациента, страдающего хронической болью (поведенческая часть). Пациенту разъясняют, что постепенное увеличение физической активности очень полезно и не приведет к дополнительному повреждению, рекомендуют поэтапное увеличение физической нагрузки под наблюдением врача.

В период мультидисциплинарного воздействия целесообразно использовать короткий курс НПВС и во многих случаях миорелаксантов, что способно повысить эффективность лечения. Во многих случаях используют трициклические антидепрессанты, однако вопрос об их эффективности остается дискуссионным [25].

Введение лекарственных средств (блокады) в фасеточные суставы, крестцово-подвздошное сочленение, эпидуральное пространство широко используется во всем мире и в нашей стране у пациентов с люмбагией. При их эффективности целесообразно проведение денервации фасеточных суставов или крестцово-подвздошного сочленения у тех пациентов, у которых выявлен положительный эффект (уменьшение боли на 90% и более). Некоторые специалисты по лечению люмбагии расценивают блокады как эффективное средство терапии люмбагии [26], однако не получено убедительных доказательств эффективности блокад даже при хронической люмбагии [27, 28].

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЯМИ В СПИНЕ

Под нашим наблюдением находилось 280 пациентов (115 мужчин и 165 женщин) в возрасте от 18 до 82 лет (средний возраст – $47,1 \pm 13,3$ года) [29]. У 51 пациента установлено наличие дискогенной радикулопатии, у остальных 229 – только неспецифический характер боли в спине. В качестве НПВС использовали Мовалис (в виде внутримышечных инъекций и/или приема внутрь в дозе 15 мг). Большинство пациентов получали миорелаксанты (211 пациентов – мидокалм по 300–450 мг/сут, 6 пациентов – тизанидин по 6 мг/сут). Пациенты с радикулопатией принимали прегабалин по 75–300 мг/сут или габапентин по 300–900 мг/сут. При хронической боли использовали антидепрессанты, при выраженной тревожности – анксиолитики. Для профилактики возможных осложнений пациентам, имеющим высокий риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, назначали омепразол по 20 мг/сут.

Все пациенты были консультированы специалистом по лечебной гимнастике и получили рекомендации, касающиеся двигательной активности, комплекса упражнений, необходимости избегания подъема тяжестей, длительного пребывания в неудобном положении.

Клиническая характеристика 280 пациентов до начала лечения представлена в *таблице 2*.

В результате лечения у всех пациентов боль в спине уменьшилась или полностью прошла, повседневная активность восстановилась до исходного уровня, за исключением 1 пациента со слабостью в стопе. Выраженность боли в начале и в конце лечения представлена в *таблице 3*.

В конце лечения у большинства пациентов ($n = 229$) с острой болью в спине боль прошла или стала минимальной (1–2 балла по ВАШ), что можно расценить как хороший результат лечения. Только у отдельных пациентов оставалась умеренная боль (у шести пациентов – 3 балла, у двух – 4 балла), однако это дало им возможность вернуться к обычной повседневной активности, что позволя-

Таблица 2. Клиническая характеристика 280 пациентов с болью в спине до начала лечения

Клиническая характеристика	Пациенты с острой болью в спине ($n = 237$)		Пациенты с подострой болью в спине ($n = 23$)		Пациенты с хронической болью в спине ($n = 20$)	
Средний возраст ($M \pm \delta$), годы	$46,1 \pm 13,2$		$49,4 \pm 13,2$		$55,7 \pm 11,6$	
Мужчины/женщины	97/140		11/12		7/13	
Средняя длительность боли ($M \pm \delta$), дни	$10,6 \pm 8,6$		$59,8 \pm 9,0$		$143,5 \pm 79,9$	
Шейная локализация боли	66	(27,8%)	4	(17,4%)	10	(50%)
Грудная локализация боли	20	(8,4%)	1	(4,3%)	–	
Поясничная локализация боли	151	(63,7%)	18	(78,3%)	10	(50%)
Неспецифическая боль в спине	198	(83,5%)	16	(69,6%)	15	(75%)
Радикулопатия	39	(16,5%)	7	(30,4%)	5	(25%)

Таблица 3. Выраженность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до и в конце лечения у 280 пациентов (M ± δ, баллы)

Группа пациентов	Балл по ВАШ	
	до лечения	в конце лечения
С острой болью (n = 237)	7,92 ± 1,64	1,04 ± 0,85*
С подострой болью (n = 23)	7,74 ± 2,07	1,22 ± 0,60*
С хронической болью (n = 20)	7,70 ± 1,49	1,30 ± 0,86*

* p < 0,001.

ет расценить результаты лечения как удовлетворительные. У всех 23 пациентов с подострой болью она полностью исчезла или уменьшилась до минимальной. У большинства (у 18 из 20) пациентов, исходно страдавших хронической болью, она прошла полностью или стала минимальной. В целом хорошие результаты лечения наблюдались в большинстве случаев (96,4%), удовлетворительные – у небольшой части пациентов (3,6%).

Длительность лечения у пациентов с острой болью в спине колебалась от 2 до 42 дней (в среднем – 12,1 ± 5,2 дня), что достоверно меньше (p < 0,01), чем у пациентов с подострой и хронической болью, у которых длительность лечения составила соответственно от 10 до 36 и от 7 до 35 дней (в среднем – 17,1 ± 5,7 и 18,0 ± 7,9 дня).

У большинства (у 275 из 280) пациентов не наблюдались нежелательных явлений во время лечения. Только 5 (1,8%) пациентов отметили неприятные ощущения в виде боли в животе и вздутия, при этом только 1 пациент прекратил лечение. У всех пациентов в дальнейшем эти ощущения прошли и не потребовали дополнительного лечения, боль в спине полностью регрессировала или стала минимальной. У всех пациентов при повторных консультациях измеряли артериальное давление (АД), при этом ни в одном случае не отмечено его повышения. Важно, что все пациенты, принимавшие антигипертензивные средства до начала лечения, включавшего Мовалис, продолжили прием этих средств, что способствовало поддержанию нормального АД.

Результаты проведенного исследования показывают эффективность лечения острой и хронической боли в спине на основе имеющихся рекомендаций и при использовании в качестве НПВС оригинального мелоксикама (Мовалис), имеющего высокую эффективность и низкую частоту побочных эффектов по данным многоцентровых исследований [30].

К сожалению, в настоящее время в нашей стране остаются распространенными многие мифы о диагностике и лечении боли в спине, при этом в полной мере не используются эффективные методы обследования, диагностики, лечения и профилактики при боли в спине, способные существенно улучшить состояние больных и уменьшить экономический ущерб, связанный с нетрудоспособностью. 

ЛИТЕРАТУРА

- Парфенов В.А., Исаякин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. М.: ИМА ПРЕСС, 2016.
- Международная классификация болезней Десятого пересмотра (МКБ-10).
- van Tulder MW, Becker A, Bekkering T, et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 2006, 15(Suppl. 2): S169-S191.
- Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 478-491.
- Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 2010, 19: 2075-2094.
- Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C, et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*, 2006, 15(Suppl. 2): S192-S300.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М., 2010. 368 с.
- Roudsari B, Jarvik JG. Lumbar Spine MRI for Low Back Pain: Indications and Yield. *AJR*, 2010, 195: 550-559.
- Steffens D, Hancock MJ, Maher CG, et al. Does magnetic resonance imaging predict future low back pain? A systematic review. *Eur J Pain*, 2014, 18(6): 755-65.
- Hoffmann TC, Del Mar CB, Strong J, Mai J. Patients' expectations of acute low back pain management: implications for evidence uptake. *BMC Family Practice*, 2013, 14: 7-13.
- Jenkins HJ, Hancock MJ, Maher CG, et al. Understanding patient beliefs regarding the use of imaging in the management of low back pain. *Eur J Pain*, 2015, 20: 573-580.
- Левит К, Захсе Й, Янда В. Мануальная медицина. М.: Медицина, 1993. 510 с.
- Rubinstein SM, van Middelkoop M, Assendelft WJ, et al. Spinal manipulative therapy for chronic low-back pain: an update of a Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011, 13: E825-E846.
- Hutchinson A, Ball S, Andrews J, Jones GG. The effectiveness of acupuncture in treating chronic non-specific low back pain: a systematic review of the literature. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2012, 7: 36-44.
- Liu L, Skinner M, McDonough S, et al. Acupuncture for Low Back Pain: An Overview of Systematic Reviews. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, ID 328196. 18 p.
- Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Journal of Pain Research*, 2012, 5: 579-590.
- Piccoliori G, Engl A, Gatterer D, et al. Management of low back pain in general practice – is it of acceptable quality: an observational study among 25 general practices in South Tyrol (Italy). *BMC Family Practice*, 2013, 14: 148-156.
- Ojha HA, Wyrsta NJ, Davenport TE, et al. Timing of Physical Therapy Initiation for Nonsurgical Management of Musculoskeletal Disorders and Effects on Patient Outcomes: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2016, 46(2): 56-70.
- Dugan SA. The role of exercise in the prevention and management of acute low back pain. *Clin Occup Environ Med*, 2006, 5: 615-32.
- Furlan AD, Giraldo M, Baskwill A, et al. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD001929.
- Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMI*, 2015, 350: h444.
- van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T, et al. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *Eur Spine J*, 2011, 20: 19-39.
- Pillastrini P, Ferrar S, Rattin S, et al. Exercise and tropism of the multifidus muscle in low back pain: a short review. *J. Phys. Ther. Sci.*, 2015, 27: 943-945.
- O'Connor SR, Tully MA, Ryan B, et al. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(4): 724-734.
- Kuijpers T, van Middelkoop M, Rubinstein SM, et al. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J*, 2011, 20: 40-50.
- Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician*, 2013, 16(2 Suppl): S49-S283.
- Henschke N, Kuijpers T, Rubinstein SM, et al. Injection therapy and denervation procedures for chronic low-back pain: a systematic review. *Eur Spine J*, 2010, 19: 1425-1449.
- Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Клинический опыт применения мелоксикама (Мовалис) при неспецифической боли в спине и радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2012, 4(2): 68-72.
- Schneiderhan J, Orizondo C. Chronic pain: How to approach these 3 common conditions. *J Fam Pract*, 2017 March, 66(3): 145-151, 154-157.
- Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos S. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*, 2004, 117: 100-106.



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Движение к новой цели!



Мовалис® – препарат выбора с двойным противовоспалительным эффектом^{1,2}

Выраженный противовоспалительный эффект и благоприятный профиль безопасности благодаря воздействию на воспаление сразу по двум направлениям:³

- 1** преимущественное подавление циклооксигеназы-2¹
- 2** ингибирование микросомальной простагландин E₂ синтетазы-1¹

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки (П N012978/01); суспензия для приема внутрь (ЛС-001185); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. **Показания к применению:** остеоартрит (артроз); дегенеративные заболевания суставов, в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (суспензия для приема внутрь); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артриты, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периадрит) и другие, сопровождающиеся болью. **Противопоказания:** гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность (р-р для в/м введения; таблетки); активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость фруктозы (суспензия для приема внутрь); галактозы (таблетки); не рекомендуется детям до 12 лет (при показателях, отличных от ЮРА); возраст до 18 лет (р-р для в/м введения); сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). **С осторожностью:** заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточ-

ность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. **Побочное действие:** анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхиальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный медуллярный некроз; нефротический синдром. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения.**

1. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. JUBMB Life. 2014 Dec; 66(12): 803-811. 2. Данные IMS 2016. 3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.

Реклама



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

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Описаны основные свойства леветирацетама (ЛЕВ) и проанализирован собственный опыт его применения в дозе 500–4000 мг/сут у 95 пациентов в возрасте 17–69 лет (средний возраст 34 ± 13 лет) с различными эпилептическими синдромами. Общий эффект ЛЕВ составил 69,1%, ремиссия не менее года была достигнута у 43,6%, у 17% – в течение 3 и более лет. Наилучший результат наблюдался при юношеской миоклонической эпилепсии – улучшение у 83,3% пациентов, ремиссия на монотерапии ЛЕВ у 75%. Высокая эффективность также отмечалась при идиопатической генерализованной и симптоматической эпилепсии – улучшение в 78,6 и 81,3% случаев соответственно. При идиопатической фокальной эпилепсии ЛЕВ показал меньшую эффективность – 51,5%. Нежелательные эффекты наблюдались у 12 пациентов (12,8%), из них только у 3 ЛЕВ был заменен по причине развития апатии, астении и появления афатических нарушений в результате аггравации фокальных приступов. В остальных случаях наблюдались сонливость, раздражительность и усиление немотивированной агрессивности, эти побочные явления прошли в течение первого месяца лечения. Полученные результаты подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость ЛЕВ.

Ключевые слова: леветирацетам, идиопатическая генерализованная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, идиопатическая фокальная эпилепсия, симптоматическая эпилепсия, взрослые пациенты, эффективность, нежелательные эффекты.

G.G. TOROPINA, MD

Sechenov's First Moscow State Medical University, Clinic of Nervous Diseases named after A.Ya. Kozhevnikov

LEVETIRACETAM IN TREATMENT OF EPILEPSY, OWN EXPERIENCE OF APPLICATION IN ADULT PATIENTS

Basic properties of Levetiracetam (LEV) were described and own experience of its application at the dose of 500–4000 mg/day in 95 patients at the age of 17–69 years (mean age 34 ± 13 years) with various epileptic syndromes was analyzed. The overall effect of LEV made 69.1%, remission at least a year was achieved in 43.6%, in 17% – for 3 years or more. The best result was observed in juvenile myoclonic epilepsy – an improvement in 83.3% of patients, remission on LEV monotherapy in 75% of patients. High efficiency was also noted in idiopathic and symptomatic generalized epilepsy – an improvement making up 78.6 and 81.3%, respectively. Idiopathic focal epilepsy LEO showed less efficiency – about 51.5%. Adverse effects were observed in 12 patients (12.8%), of which only in 3 the LEV was replaced because of the development of apathy, fatigue and the appearance of efficiency violations as a result of aggravate focal seizures. In other cases drowsiness, irritability and increased unprovoked aggression were observed, these side effects passed within the first month of treatment. The obtained results confirm the high efficacy and good tolerability of LEV.

Keywords: Levetiracetam, idiopathic generalized epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, idiopathic focal epilepsy, symptomatic epilepsy, adult patients, efficacy, adverse effects.

На рубеже XX–XXI столетий было разработано и внедрено в клиническую практику несколько новых эффективных противозепилептических препаратов, одним из которых является леветирацетам (ЛЕВ). Он был синтезирован в процессе исследований по усовершенствованию свойств ноотропа пирацетама и является его производным. ЛЕВ имеет структуру S-энантиомера пирролидина-ацетата и описывается как (–)-(S)- α -этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамид с молекулярной формулой $C_8H_{14}N_2O_2$ (рис. 1). Препарат производится под оригинальным торговым названием Кеппра в Бельгии («ЮСБ-фарма») и в некоторых странах Европы (Некст – Франция, Пантеон – Италия). Аналогами являются торговые названия Эпитерра («Тева Фарма Лтд» – Израиль), Леветинол («Актавис» – Исландия, «Герофарм» – Россия), Леветирацетам («Люпин Лтд» – Индия), Нормег («Зентива» – Чехия), Комвирон («Абди Ибрахим Иляч Санайи ве Тидж. А.Ш.» – Турция).

Противозепилептический потенциал ЛЕВ был обнаружен не сразу, так как он не изменял нормальную нейротрансмиссию и не показал эффективности на классических животных моделях острых судорог, вызванных электрошоком или химическими агентами. Однако затем было обнаружено, что ЛЕВ подавляет припадки, индуцированные киндлингом, систематическим введением пилокарпина, каиновой кислоты, а также аудиогенные припадки у мышей с генетической предрасположенностью [1, 3]. Причем в экспериментах на животных было обнаружено, что ЛЕВ не оказывает влияния на нормальные мозговые функции, эффективен не только в отношении актуальной эпилептической активности в мозге, но может препятствовать также ее зарождению и прогрессированию. Так, если введение ЛЕВ предшествовало киндлингу, то у мышей значительно снижалась склонность к развитию экспериментальных припадков [1]. В дальнейшем многочисленные клинические испытания

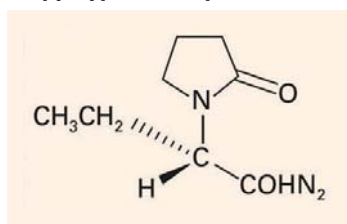
подтвердили его высокую эффективность в отношении многих форм эпилепсии.

Точный механизм противосудорожного действия ЛЕВ остается неясным и, по-видимому, отличается от хорошо известных механизмов влияния на тормозную и возбуждающую нейротрансмиссию. Стереоселективные места его связывания имеются только в центральной нервной системе и отсутствуют за ее пределами [3, 4]. Известно, что он связывается с гликопротеином (SVA2) синаптических везикул, который, предположительно, является модулятором выброса нейротрансмиттера в синаптическую щель, но каким образом взаимодействие ЛЕВ с этим белком влияет на эпилептическую активность – неизвестно [5]. В исследованиях клеточной фармакодинамики ЛЕВ обнаружено, что он уменьшает кальциевый ток в специфических для нейронов высокопороговых вольтаж-активируемых кальциевых каналах N-типа и, таким образом, снижает эпилептогенез [6]. Он также способствует тормозной нейротрансмиссии путем уменьшения аллостерического эффекта цинка и β -карболинов на ГАМК-А и глициновые рецепторы [7]. Исследования эпилептической активности в гиппокампе показали, что ЛЕВ уменьшает эпилептические разряды, не затрагивая нормальную возбудимость нейронов, что означает, что он селективно подавляет гиперсинхронизацию эпилептических импульсов и их распространение [8].

Таким образом, предположительные механизмы действия ЛЕВ (рис. 2), с одной стороны, направлены на противодействие патологической нейрональной синхронизации, лежащей в основе эпилептогенеза, с другой стороны, могут определять его нейропротекторные свойства.

ЛЕВ хорошо растворим, быстро и почти полностью всасывается. После перорального приема 1000 мг его максимальная концентрация достигается через 1 ч 20 мин и составляет 21 мкг/мл после первого приема и 43 мкг/мл после повторного. Равновесное состояние достигается через 2 суток при приеме препарата дважды в день. В настоящее время израильской фирмой «Тева» разработана пролонгированная форма ЛЕВ – Эпитерра, которую можно будет принимать раз в сутки, что повышает приверженность пациентов к длительной терапии.

Рисунок 1. Химическая структура леветирацетама



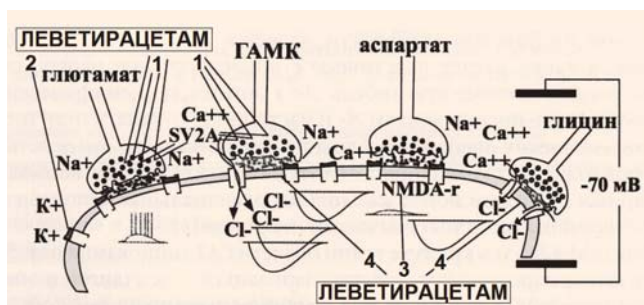
Прием пищи не влияет на степень всасывания ЛЕВ, но снижает максимальную концентрацию на 20% и увеличивает время ее достижения на 1,5 ч. Связывание с белками плазмы составляет менее 10%, взаимодействие с индукторами или ингибиторами ферментов печени практически отсутствует, как и влияние на ферментативную активность печени. Отсутствие гепатотоксичности является очень важным положительным

моментом. Показана безопасность ЛЕВ у больных, подвергнутых операции трансплантации печени, а также страдающих порфирией [9, 10]. Метаболизация ЛЕВ происходит без участия цитохрома P450. Метаболиты фармакологически неактивные и выделяются почками. Период полувыведения составляет 6–8 ч, у пожилых – 10–11 ч. При тяжелых нарушениях функции печени из-за сопутствующей почечной недостаточности клиренс ЛЕВ снижается на 50% [11]. У детей по сравнению со взрослыми, напротив, клиренс на 40% выше [12].

Исследования эпилептической активности в гиппокампе показали, что леветирацетам уменьшает эпилептические разряды, не затрагивая нормальную возбудимость нейронов. Это означает, что он селективно подавляет гиперсинхронизацию эпилептических импульсов и их распространение

Одним из важнейших преимуществ ЛЕВ является его универсальная эффективность практически при всех типах эпилептических приступов, как фокальных, так и генерализованных, в том числе миоклонических, абсансах и фотопароксизмальных реакциях. При идиопатической эпилепсии с неконтролируемыми генерализованными тонико-клоническими приступами ЛЕВ позволяет уменьшить частоту приступов в 2 раза у 72% больных, а у 34% добиться ремиссии [13]. Высокая эффективность ЛЕВ, аналогичная вальпроатам, отмечается в отношении всех типов приступов при юношеской миоклонической эпилепсии [14, 15]. При фокальных приступах его эффективность практически равна эффективности карбамазепина [16]. В настоящее время при этих формах эпилепсии ЛЕВ используется как дополнительное средство не только в комбинации с другими антиконвульсантами, но и в монотерапии и как препарат первой очереди выбора [17]. При абсансной эпилепсии эффективность ЛЕВ уступает этосуксимиду, вальпроевой кислоте и ламотриджину, к тому же в части случаев он может вызывать аггравацию приступов, поэтому его рекомендуют как средство второй очереди выбора [18]. Значительный интерес вызывает применение ЛЕВ для лечения эпилептического статуса, так как он не угнетает центральную нервную систему и слабо взаимодействует с другими лекарственными средствами. Сообщают, что общий эффект ЛЕВ при различных типах эпилептических статусов составляет 65%, при этом он

Рисунок 2. Механизм действия леветирацетама



достаточно хорошо переносится в инфузионной дозе 2000–4000 мг, вводимой за 15 мин [19, 20]. Эффективность и безопасность ЛЕВ показана также и у младенцев [21, 22], хотя для окончательных рекомендаций желательны мультицентровые рандомизированные исследования [23].

Применение ЛЕВ у женщин дает обнадеживающие результаты. Он не влияет на фармакокинетику оральных контрацептивов и может безопасно с ними комбинироваться. Применение ЛЕВ во время беременности, по крайней мере в монотерапии, ассоциируется с низким риском тератогенеза [24, 25]. В постнатальном периоде концентрация ЛЕВ в плазме младенца при грудном вскармливании составляет 13% от концентрации в крови матери и не сопровождается какими-либо побочными эффектами у младенца, что объясняется чрезвычайно быстрым метаболизмом ЛЕВ в организме ребенка [26].

Отмечают также достаточно высокую эффективность и хорошую переносимость ЛЕВ у пожилых пациентов. В исследовании большой выборки из 691 больного старше 65 лет, у которых лечение другими препаратами оказалось неуспешным, ЛЕВ в дозе 1000–3000 мг/сут позволил снизить общее число припадков на 80%, а полная ремиссия была достигнута в 58% случаев [27].

К другим достоинствам ЛЕВ относятся отсутствие нежелательных косметических эффектов. Он не имеет таких побочных действий, как увеличение массы тела, выпадение волос, гирсутизм или огрубление черт лица, которые нередко наблюдаются при использовании других противоэpileптических препаратов.

Из побочных эффектов ЛЕВ наиболее частыми являются: сонливость (14,8%), астения, депрессивный синдром (6,7%), возбуждение (7%), нервозность (4%) и головокружение (3%), реже наблюдается головная боль, атаксия, агрессивность, суицидальные мысли, бессонница, тремор, в единичных случаях анорексия со снижением массы тела, диплопия [12, 16]. Из соматических побочных действий редко могут наблюдаться диарея, диспепсия, тошнота. Перечисленные нежелательные эффекты обычно проявляются в первые 2–4 недели от начала лечения, выражены слабо или умеренно, существенно не зависят от дозы и обычно прекращаются без отмены лечения.

Одним из важнейших преимуществ леветирацетама является его универсальная эффективность практически при всех типах эпилептических припадков, как фокальных, так и генерализованных, в том числе миоклонических, абсансах и фотопароксизмальных реакциях

Психические и поведенческие нарушения достоверно связаны с психическими расстройствами в прошлом и фебрильными судорогами в анамнезе [12]. Более медленное титрование дозы уменьшает риск их возникновения. Аллергические реакции на ЛЕВ возникают редко. Влияние на кровь может проявляться в небольшом снижении гемоглобина, числа эритроцитов и лейкоцитов, которое не требует прекращения терапии. Имеются также

наблюдения, свидетельствующие о несколько повышенной подверженности пациентов, получавших ЛЕВ, таким инфекционным заболеваниям, как фарингит и ринит, без связи с числом лейкоцитов в крови [12].

Предположительные механизмы действия леветирацетама, с одной стороны, направлены на противодействие патологической нейрональной синхронизации, лежащей в основе эпилептогенеза, с другой стороны, могут определять его нейропротекторные свойства

Как и другие противоэpileптические препараты, ЛЕВ в отдельных случаях может парадоксально утяжелять припадки. Этот эффект чаще наблюдается на высоких дозах. В то же время такой показатель, как «рейтинг удержания на препарате в течение 3 лет от начал лечения», выгодно отличает ЛЕВ от таких антиконвульсантов, как габапентин, топирамат и даже ламотриджин [12].

ПАЦИЕНТЫ

Мы проанализировали собственный опыт применения ЛЕВ у взрослых пациентов с различными эпилептическими синдромами. Под нашим наблюдением находилось 94 больных в возрасте 17–69 лет (средний возраст 34 ± 13 лет), которые получали леветирацетам в дозе 500–4000 мг/сут. Наиболее часто суточная доза составляла 1000–2000 мг/сут, 2 пациента находились в длительной ремиссии на поддерживающей дозе 500 мг/сут. Подавляющее большинство больных принимали оригинальный препарат Кеппру, 2 пациента получали Леве-тинол, 1 – Эпитееру, 2 – ЛЕВ отечественного производства. В группе преобладали женщины – 59 (63%), лица мужского пола – 35 (37%). Длительность заболевания к моменту назначения ЛЕВ составляла от нескольких дней до 47 лет, средняя – 11,6 года, период наблюдения – 4 мес. – 10 лет. У 30 больных ЛЕВ назначался как первое противоэpileптическое средство в монотерапии, чаще у женщин детородного возраста. Распределение пациентов по формам эпилепсии представлено в *таблице*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Побочные явления отмечены у 12 пациентов (12,8%), которые получали оригинальный препарат Кеппра. Из них у 4 в начале лечения наблюдалась повышенная сонливость, у 3 отмечалась повышенная раздражительность, у 1 с посттравматической эпилепсией усилилась немотивированная агрессивность, которая наблюдалась и раньше, у 1 с посттравматической эпилепсией усилилась астения и шаткость, у 1 развилась апатия, у 1 отмечались речевые нарушения на фоне учащения приступов с афазией. Из-за побочных явлений ЛЕВ был заменен в трех случаях на ламотриджин с хорошим эффектом (у пациентов с развившейся апатией, астенией и афазией). В остальных случаях больные адаптировались к лече-

нию в течение первого месяца. Из 64 пациентов, получавших ранее другие препараты, 17 (26,6%) отметили улучшение самочувствия после замены на ЛЕВ карбамазепина, вальпроатов или топамакса.

Эффективность терапии ЛЕВ отражена в *таблице*. Улучшение наблюдалось у 65 (69,1%) больных, причем у 41 (43,6%) была достигнута медикаментозная ремиссия не менее одного года, у 16 (17%) ремиссия наблюдалась в течение 3 и более лет. Из 20 случаев отсутствия эффекта от ЛЕВ четверть оказались фармакорезистентными не только к ЛЕВ, но и к другим антиконвульсантам в адекватных дозах.

Наилучший результат наблюдался у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией. При этой форме эпилепсии эффективность ЛЕВ составила 83,3%, в 75% случаев на монотерапии ЛЕВ была достигнута стойкая ремиссия. Только в одном случае не было существенной динамики как на ЛЕВ, так и на вальпроевой кислоте, а также их сочетании, у пациентки сохранялись редкие припадки 1–2 раза в год. В другом случае при попытке перевода с вальпроата на ЛЕВ по соображениям планирования беременности у пациентки детородного возраста отмечалось возобновление редких генерализованных судорожных припадков, что заставило вернуться к вальпроевой кислоте.

Высокая эффективность ЛЕВ (78,6%) наблюдалась также при идиопатической генерализованной эпилепсии с тонико-клоническими припадками. Ремиссия была достигнута у 57% больных, в большинстве случаев на

монотерапии, еще у 21% отмечалось урежение приступов на 50% и более. В 2 случаях у пациентки с катмениальным типом течения эпилепсии и у пациентки с клонико-тоническими припадками пробуждения замена карбамазепина и окскарбазепина на ЛЕВ вызвала ухудшение течения заболевания в виде незначительного учащения припадков, исчезновения ранее наблюдаемой цикличности и привязанности к определенному времени суток.

Из трех пациентов с юношеской абсансной эпилепсией двое обратились в результате срыва длительной ремиссии. ЛЕВ в одном случае не дал эффекта и был заменен на вальпроат. В другом случае на ЛЕВ отмечалась положительная динамика в ЭЭГ, припадков больше не было, однако период наблюдения составлял всего 4 мес. У третьего больного редкие приступы никогда не прекращались, несмотря на попытки лечения различными антиконвульсантами, в том числе ЛЕВ.

При идиопатической фокальной эпилепсии ЛЕВ показал меньшую эффективность, чем при генерализованных эпилепсиях, что является общим правилом для подавляющего большинства антиконвульсантов. Ремиссия фокальных припадков на ЛЕВ была достигнута в 27,3%, причем намного реже в монотерапии, чем при генерализованных эпилепсиях. Несколько чаще наблюдалась аgravация приступов, требовавшая замены ЛЕВ на другой антиконвульсант. Тем не менее в конечном результате эффективность лечения ЛЕВ была достаточно высокой и составила 51,5%.

Таблица. Эффективность леветирацетама у пациентов с различными эпилептическими синдромами по данным собственных наблюдений

Форма эпилепсии	Число наблюдений	Результат применения леветирацетама			
		ремиссия 1 год и более	улучшение	без эффекта	ухудшение
Идиопатическая эпилепсия с генерализованными судорожными припадками	14	8 (7)	3	1	2
Юношеская миоклоническая эпилепсия	12	9 (9)	1	1	1
Юношеская абсансная эпилепсия	3		1	2	
Идиопатическая фокальная эпилепсия:	33	9 (2)	8 (4)	11	5
височно-долевая	19	5 (1)	4 (2)	8	2
лобно-долевая	8	1	2 (2)	2	3
затылочно-долевая	2	2 (1)			
неуточненная	4	1	2	1	
Другие эпилепсии:	32	15 (4)	11 (2)	5	1
черепно-мозговая травма	7	5	2		
инсульты	7	4	2		1
внутричерепные операции (опухоль, абсцесс)	4	3 (2)	1		
фокальная корковая дисплазия	4	1 (1)	2 (2)	1	
эпилепсия с ранним началом	4		2	2	
системные заболевания	3		2	1	
аутоиммунный лимбический энцефалит	2	1		1	
болезнь Стерджа – Вебера	1	1 (1)			
Всего наблюдений (%)	94 (100%)	41 (43,6%)	24 (25,5%)	20 (21,3%)	9 (9,6%)

Примечание. В скобках указано количество наблюдений успешного применения леветирацетама в монотерапии.

У пациентов с симптоматической эпилепсией, обусловленной структурным повреждением мозга, эффективность ЛЕВ была сопоставима с генерализованной эпилепсией и составила 81,3%. Высокая эффективность ЛЕВ наблюдалась при посттравматической, постинсультной эпилепсии и припадках, ассоциированных с постоперационными дефектами мозговой ткани. Мы наблюдали также 5 больных с эпилепсией, развившейся на фоне аутоиммунного заболевания, в том числе системная красная волчанка, васкулиты и лимбический энцефалит.

В настоящее время леветирацетам используется как дополнительное средство не только в комбинации с другими антиконвульсантами, но и в монотерапии и как препарат первой очереди выбора

Следует отметить, что эффект ЛЕВ при этих заболеваниях неоднозначный, тем не менее, на наш взгляд, он является препаратом выбора с точки зрения переносимости и минимума побочных эффектов. Такой же вывод можно

сделать и в отношении эпилепсии, ассоциированной с корковыми дисплазиями или другой врожденной или перинатальной патологией.

Таким образом, проведенный анализ подтвердил высокую эффективность, широкий спектр действия и хорошую переносимость ЛЕВ. При юношеской миоклонической эпилепсии, эпилепсии с генерализованными судорожными припадками и симптоматической эпилепсии, обусловленной структурным повреждением мозга, мы рекомендуем его как препарат первой очереди выбора. Оптимальное соотношение эффективности и безопасности, возможность быстрого титрования дозы, устойчивость терапевтического действия, лучшая переносимость по сравнению с традиционными антиконвульсантами и, соответственно, лучшее функционирование пациентов и сохранение их качества жизни делают ЛЕВ весьма привлекательным противоэпилептическим средством при любых формах эпилепсии.



Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление рукописи в печать.

ЛИТЕРАТУРА

- Löscher W, Hönack D. Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 1993, 232: 147-158.
- Gower AJ, Hirsch E, Boehrer A, Noyer M, Marescaux C. Effects of levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy. *Epilepsy Res.*, 1995, 22: 207-213.
- Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wülfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, 353: 191-206.
- Noyer M, Gillard M, Matagne A, Hénichart JP, Wülfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur. J. Pharmacol.*, 1995, 286: 137-146.
- Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101: 9861-9866.
- Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia*, 2002, 43: 9-18.
- Rigo JM, Hans G, Nguyen L, Rocher V, Belachew S, Malgrange B, Leprince P, Moonen G, Selak I, Matagne A, Klitgaard H. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br. J. Pharmacol.*, 2002, 136: 659-672.
- Niespodziany I, Klitgaard H, Margineanu DG. Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated Ca(2+) current in pyramidal neurones of rat hippocampal slices. *Neurosci. Lett.*, 2001, 306: 5-8.
- Glass GA, Stankiewicz J, Mithoefer A, Freeman R, Bergethon PR. Levetiracetam for seizures after liver transplantation. *Neurology*, 2005, 64: 1084-1085.
- Zaatreh MM. Levetiracetam in porphyric status epilepticus: a case report. *Clin. Neuropharmacol.*, 2005, 28: 243-244.
- Brockmöller J, Thomsen T, Wittstock M, Coupez R, Lochs H, Roots I. Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C): characterization by dynamic liver function tests. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005, 77: 529-541.
- Зенков Л.Р. Кенпра в лечении эпилепсии. М.: Пресс-сервис, 2007.
- Abou-Khalil B.W. Levetiracetam Efficacy in Idiopathic Generalized Epilepsy: Long Suspected and Now Confirmed in Randomized Clinical Trials. *Epilepsy Curr.*, 2008, 8: 16-18.
- Verrotti A, Cerninara C, Coppola G, Franzoni E, Parisi P, Iannetti P, Aloisi P, Tozzi E, Cusmai R, Vigevano F, Chiarelli F, Curatolo P. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2008, 50: 29-32.
- Alhamrani M, Babbain F, Bhatia H, Velmurugan M. Comparison of Levetiracetam With Sodium Valproate in Controlling Seizure in Patients Suffering From Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Jentashapir. J. Health Res*, 2014, 5(4): e21875.
- Sirven JI, Drazkowski JF. Levetiracetam. Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice (5th ed). Eds.: Wyllie E, Cascino GD, Gidal BE, Goodkin HP. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 731-735.
- Карлов В.А., Власов П.Н., Жидкова И.А. Предварительные результаты эффективности генерического леветирацетама (эпитеппа) в монотерапии эпилепсии у взрослых пациен-
- тов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2015, спецвыпуск 1: 36-40.
- Vrielynck P. Current and emerging treatments for absence seizures in young patients. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2013, 9: 963-975.
- Trinka E, Dobesberger J. New treatment options in status epilepticus: a critical review on intravenous levetiracetam. *Ther. Adv. Neurol. Dis.*, 2009, 2: 79-91.
- Atmaca MM, Orhan EK, Bebek N, Gurses C. Intravenous levetiracetam treatment in status epilepticus: A prospective study. *Epilepsy Res*, 2015, 114: 13-22.
- Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, Coppola G, Capovilla G, Zamponi N, Verrotti A, Morgese G, Balestri P. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure*, 2007, 16: 345-350.
- Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2011, 15: 1-7.
- Mruk AL, Garlitz KL, Leung NR. Levetiracetam in neonatal seizures: A Review. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.*, 2015, 20: 76-89.
- Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt SJ. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*, 2013, 80: 400-405.
- Anderson P. Lamotrigine, Levetiracetam top AEDs in pregnancy. American Epilepsy Society (AES) 2016 Annual Meeting. Poster 1.211, December, 2016.
- Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia*, 2005, 46: 775-777.
- Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, Trinka E, Krämer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: A one-year observational study. *Seizure*, 2011, 20: 305-311.

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

В ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Моноклональные антитела используются довольно широко в разных областях современной медицины, например в онкологии, ревматологии, гастроэнтерологии, трансплантологии. Более 10 лет моноклональные антитела стали исследоваться для лечения рассеянного склероза (РС) и внедряться в патогенетическую терапию РС. Обсуждаются клинические исследования уже зарегистрированных моноклональных антител на территории РФ, таких как натализумаб и алектумумаб.

Ключевые слова: рассеянный склероз, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, моноклональные антитела, натализумаб, алектумумаб.

E.V. POPOVA, Ph.D. in medicine, Pirogov Russian National Research Medical University
MONOCLONAL ANTIBODY FOR MULTIPLE SCLEROSIS TREATMENT

Monoclonal antibodies are widely used in various fields of modern medicine, for example, in oncology, rheumatology, gastroenterology, transplantation. Since beginning of this century monoclonal antibodies began to be explored for the treatment of multiple sclerosis (MS). From this period monoclonal antibody also actively introduced in pathogenetic therapy of MS. In this review, we discuss the findings of clinical trials already registered monoclonal antibodies in the Russian Federation, such as Natalizumab and Alemtuzumab.

Keywords: disseminated sclerosis, drugs changing the course of DS (DCCDS), monoclonal antibodies, Natalizumab, Alemtuzumab.

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунно-опосредованным заболеванием с поражением центральной нервной системы (ЦНС). С конца прошлого века начали внедряться препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). Однако на фоне данной терапии частота обострений может сохраняться, что указывает на резистентность к лечению. Также выделяется группа пациентов с изначальным агрессивным течением, что требует достаточно оперативно решать вопрос в отношении индукционной терапии. С целью разработки более эффективного препарата для лечения РС проводятся исследования новых лекарственных средств с последующей их регистрацией и внедрением в клиническую практику. Так, на территории Российской Федерации к настоящему времени зарегистрировано два препарата из группы моноклональных антител для лечения ремиттирующего РС (PPC).

НАТАЛИЗУМАБ (ТИЗАБРИ)

Натализумаб является первым антагонистом интегрин- $\alpha 4$ в классе лекарственных средств, называемых селективными ингибиторами молекул адгезии. Он связывается с интегрином- $\alpha 4$ на поверхности активированных Т-клеток, предотвращая адгезию между Т-клетками и эндотелиальными клетками и прерывая, таким образом, аутоиммунный воспалительный каскад. Препарат представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к интегрину- $\alpha 4$.

Натализумаб в ходе двух клинических исследований III фазы (AFFIRM, SENTINEL) показал более высокую эффективность по сравнению с плацебо у пациентов с PPC. В исследовании AFFIRM было выявлено, что частота обострений снизилась на фоне терапии препаратом

натализумаб на 68% ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо уже через год после начала терапии, а в течение 2 лет терапии скорость прогрессирования неврологического дефицита снизилась на 42% ($p < 0,001$) в группе активного лечения. Активность заболевания снизилась также и по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), а именно было отмечено уменьшение на 83% частоты появления новых или увеличения объема Т2-гиперинтенсивных очагов [1]. В исследовании SENTINEL изучалась эффективность препарата натализумаб у пациентов с исходным недостаточным эффектом препарата бета-интерферон-1а (ИФН β -1а), которым дополнительно назначались натализумаб или плацебо. На фоне данной комбинированной терапии было отмечено уменьшение частоты обострений в обеих группах с более выраженным эффектом на фоне терапии натализумабом + ИФН β -1а (0,34 и 0,75 соответственно, $p < 0,001$). Прогрессирование неврологического дефицита на фоне терапии натализумабом + ИФН β -1а снизилось на 24% ($p = 0,02$) по сравнению с группой плацебо + ИФН β -1а [2].

Согласно инструкции к зарегистрированному препарату натализумаб в качестве побочных эффектов могут отмечаться головная боль, утомляемость, артралгия, инфекции мочевых и дыхательных путей, диарея, сыпь, вагинит, боль в животе, анафилактические реакции [3]. Также может в редких случаях отмечаться и гепатотоксичность, в связи с чем необходимо до начала терапии проводить периодический мониторинг показателей печеночных трансаминаз. Не следует применять натализумаб у больных с острой герпетической инфекцией или другими активными или хроническими инфекциями [3]. В случае наступления беременности на фоне терапии лечение препаратом натализумаб должно быть прекращено или продолжено, если потенциальная

польза оправдывает и/или превышает потенциальный риск для плода.

Несмотря на столь благоприятный спектр указанных выше возможных побочных эффектов, не стоит забывать, что к настоящему времени зарегистрировано уже более 300 случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) [4]. ПМЛ – это быстро прогрессирующее демиелинизирующее инфекционное заболевание ЦНС с асимметричным поражением вещества головного мозга, вызываемое активацией полиомавируса человека – 2 (JCV), носителем которого является около 80% населения. При возникновении каких-либо подозрений на ПМЛ лечение препаратом натализумаб должно быть немедленно прекращено, а диагноз ПМЛ

Натализумаб в ходе двух клинических исследований III фазы (AFFIRM, SENTINEL) показал более высокую эффективность по сравнению с плацебо у пациентов с РРС

должен быть подтвержден МРТ и исследованием ликвора методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на JCV. Единственный метод лечения ПМЛ в настоящее время – это проведение плазмафереза с целью ускорения элиминации препарата натализумаб и открытия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Учитывая возможные риски развития ПМЛ у пациентов, находящихся на терапии препаратом натализумаб, создана и периодически обновляется программа стратификации рисков развития ПМЛ на фоне терапии, в которой четко расписаны алгоритмы ведения пациентов с низкими, средними и высокими рисками, а также протокол наблюдения пациентов после завершения терапии. После завершения лечения возможно наблюдать выраженную активацию заболевания, в основе чего лежит развитие иммунного воспалительного синдрома (IRIS) – наблюдается у 1/3 пациентов [5–8]. Единственным лечением IRIS является проведение гормональной пульс-терапии [9].

АЛЕМТУЗУМАБ (ЛЕМТРАДА)

Алемтузумаб является рекомбинантным гуманизированным IgG1-к-моноклональным антителом к поверхностному клеточному гликопротеину, кластеру дифференцировки CD52. У человека CD52 экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, в меньшей степени на NK-клетках, моноцитах и макрофагах. Связывание препарата алемтузумаб с лимфоцитарным CD52 приводит через ряд реакций к разрушению Т- и В-лимфоцитов, циркулирующих в крови. После каждого курса терапии препаратом алемтузумаб начинается процесс репопуляции лимфоцитов – восстановление пула В-лимфоцитов обычно происходит в течение 6 месяцев, в то время как число Т-лимфоцитов медленно нарастает и может достичь нижней границы нормы к 12-му месяцу. Важно отметить, что наблюдаемое восстановление иммунной системы характеризуется изменением числа, процентного содержания и свойств лим-

фоцитов – происходит увеличение числа регуляторных Т-клеток, которые уменьшают Т-клеточный ответ, изменяется микросреда цитокинов, снижается уровень провоспалительных и повышается концентрация противовоспалительных цитокинов [10, 11].

Первоначально препарат алемтузумаб исследовался на небольшой когорте пациентов с РС, куда входили несколько пациентов с первично-прогрессирующим течением РС (ППРС), несколько пациентов с вторично-прогрессирующим течением РС (ВПРС) и пациенты с РРС. Было отмечено достоверное снижение активности заболевания в виде уменьшения появления новых очагов по данным МРТ головного мозга ($p < 0,001$) [12–14]. У больных с ВПРС в течение 18 месяцев после проведенного курса терапии было отмечено достоверное замедление увеличения объема Т2-гиперинтенсивных очагов. Но, несмотря на это, прогрессирование неврологического дефицита у данной категории больных отмечалось более чем в половине случаев. После чего стало очевидным, что более выраженные преимущества терапии отмечаются на ранней стадии заболевания, в фазе ремитирующего течения. Это привело к тому, что в дальнейших исследованиях с препаратом алемтузумаб участвовали только пациенты с РРС. В последующем высокая эффективность лечения пациентов с РРС алемтузумабом была продемонстрирована в трех крупных исследованиях – II фаза CAMMS223 и два исследования III фазы (CARE-MS I и CARE-MS II) [7, 9–14]. Во всех трех исследованиях алемтузумаб сравнивали с ИФНβ-1а.

Исследование CAMMS223 (II фаза) продемонстрировало достоверное снижение частоты обострений на 74% ($p < 0,001$) по сравнению с ИФНβ-1а; более выраженный эффект был отмечен на терапии препаратом алемтузумаб большей дозировки (24 и 12 мг/день) – 79 и 69% соответственно [15, 16]. Было зафиксировано и значительное замедление прогрессирования неврологического дефицита – на 71% по сравнению с ИФНβ-1а ($p < 0,001$). Снижение активности заболевания отмечено было и по данным МРТ в виде значимого уменьшения объема Т2-очагов в обеих группах на терапии препаратом алемтузумаб к 24-му месяцу по сравнению с группой сравнения.

ПМЛ – это быстро прогрессирующее демиелинизирующее инфекционное заболевание ЦНС с асимметричным поражением вещества головного мозга, вызываемое активацией полиомавируса человека – 2 (JCV), носителем которого является около 80% населения

В продолженном исследовании CAMMS223, которое длилось 5 лет, была подтверждена высокая эффективность препарата [17, 18]: в течение четырех лет после последнего курса терапии препаратом алемтузумаб у 65% пациентов не было признаков клинической активности заболевания (отсутствовали обострения и нарастание инвалидизации) по сравнению с 27% у больных, получавших ИФНβ-1а. В исследованиях CARE-MS I (III фаза) [15, 19] и

CARE-MS II (III фаза) через 2 года терапии различие в частоте обострений между группами *алемтузумаб 12 мг/день* и *ИФНβ-1α* было статистически достоверным (уменьшение на 55,5% в CARE-MS I и на 49,4% в CARE-MS II, $p < 0,0001$) [16]. В CARE-MS II было отмечено также достоверное снижение рисков прогрессирования инвалидизации в группе исследуемого препарата по сравнению с группой контроля на 42% ($p < 0,001$), а в CARE-MS I прогрессирование инвалидизации на терапии препаратом *алемтузумаб* отмечалось только в 8% случаев. Снижение активности заболевания отмечалось и по данным MPT – на терапии препаратом *алемтузумаб* отмечалось достоверное уменьшение доли пациентов с активными или увеличивающимися в объеме T2-гиперинтенсивными очагами или очагами, накапливающими контрастный препарат.

В ходе проведенных клинических исследований были выявлены побочные эффекты в виде инфузионных реакций (в 91,6% случаев, в основном легкой или средней степени тяжести), вторичных аутоиммунных заболеваний (заболевания щитовидной железы, аутоиммунные цитопатии), нефропатии (мембранная нефропатия и синдром Гудпасчера – не более 0,3% случаев) и другие заболевания почек, инфекционные заболевания, злокачественные новообразования (не более 0,7% случаев) [20].

Из всех перечисленных возможных побочных эффектов особое внимание необходимо уделять иммунной тромбоцитопенической пурпуре (ИТП), которая была зафиксирована в 1,2% случаев [20]. После этого был введен тщательный мониторинг для выявления признаков ИТП в виде ежемесячного анализа крови с полным подсчетом форменных элементов и количества тромбоцитов [21]. Также необходимо акцентировать внимание при мониторинге и на возможном развитии вторичных аутоиммунных и цитокин-индуцируемых заболеваний [20], среди которых наиболее распространенными являются заболевания щитовидной железы, включая цитокин-индуцированный гипертиреоз, гипотиреоз и болезнь Грейвса (зарегистрированы в 34% случаев). В связи с этим тщательный мониторинг возможных побочных эффектов на терапии препаратом *алемтузумаб* и после должен проводиться в соответствии с разработанными клиническими рекомендациями [22].

После каждого курса терапии препаратом *алемтузумаб* начинается процесс репопуляции лимфоцитов – восстановление пула В-лимфоцитов обычно происходит в течение 6 месяцев, в то время как число Т-лимфоцитов медленно нарастает и может достичь нижней границы нормы к 12-му месяцу

В отношении влияния препарата *алемтузумаб* на фертильность можно достоверно утверждать, что адекватные клинические данные в настоящее время отсутствуют. Согласно инструкции по применению препарата, женщинам детородного возраста рекомендовано использова-

ние эффективных средств контрацепции во время лечения и в течение 4 месяцев после окончания курса терапии [23]. Препарат можно применять во время беременности, только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

Исследование CAMMS223 (II фаза) продемонстрировало достоверное снижение частоты обострений на 74% ($p < 0,001$) по сравнению с ИФНβ-1α; более выраженный эффект был отмечен на терапии препаратом *алемтузумаб* большей дозировки (24 и 12 мг/день) – 79 и 69% соответственно

Натализумаб и *алемтузумаб* в настоящее время зарегистрированы для монотерапии совершеннолетних пациентов с РРС (согласно критериям МакДональда 2010 г.) [3, 23]. Препараты могут быть назначены при наличии клинической и нейровизуализационной (радиологической) активности заболевания у пациентов, «резистентных» к терапии одним или несколькими ПИТРС (препараты ИФН-β, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод) в течение года наблюдения (табл.).

Препарат *натализумаб* также может быть назначен пациентам с РРС с подтвержденным быстрым прогрессированием заболевания – пациентам, перенесшим два

Таблица. Показания к терапии препаратами *натализумаб* и *алемтузумаб*

	Натализумаб	Алемтузумаб
Клиническая и нейровизуализационная (радиологическая) активность заболевания у пациентов, «резистентных» к терапии одним и более ПИТРС (препараты ИФН-β, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод) в течение года наблюдения	+	+
Больные РРС с подтвержденным быстрым прогрессированием заболевания (два или большее число обострений в течение года и наличие одного и более очагов на МРТ головного мозга, накапливающих контрастное вещество, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с предыдущим исследованием)	+	-
Пациенты с высокоактивным РРС в случае имеющихся противопоказаний к терапии препаратом <i>натализумаб</i>	-	+
Пациенты после завершения терапии препаратом <i>натализумаб</i> при наличии высоких рисков развития ПМЛ	-	+
Пациенты с сохраняющейся активностью заболевания, ранее получавшие иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид и др.)	-	+

или большее число обострений в течение года и имеющим 1 и более очагов на МРТ головного мозга, накапливающих контрастное вещество, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с предыдущим исследованием.

Препарат алемтузумаб согласно клиническим рекомендациям также может быть назначен пациентам с высокоактивным РРС в случае имеющихся противопоказаний к терапии препаратом натализумаб. Еще двум категориям больных может быть назначена терапия препаратом алемтузумаб: пациентам после завершения терапии препаратом натализумаб с высокими рисками развития ПМЛ и пациентам с сохраняющейся активностью заболевания, ранее получавшим иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид и др.), что, согласно инструкции по применению, является противопоказанием к назначению препарата натализумаб [3].

Внедрение в патогенетическую терапию РС моноклональных антител заставило пересмотреть алгоритмы ведения пациентов, выделить достаточно большую группу пациентов с достоверной резистентностью к ПИТРС первой линии или изначально агрессивным течением забо-

левания. Безусловно, натализумаб к настоящему времени продемонстрировал свою высокую эффективность, но в то же время необходимо помнить и мониторировать потенциальные риски ПМЛ. Препарат алемтузумаб является вторым моноклональным антителом, зарегистрированным для лечения РРС. При его высокой эффективности также не стоит забывать о потенциальных рисках развития аутоиммунных осложнений, что должно соотноситься с его преимуществами. Место каждого из этих двух моноклональных антител по отношению друг к другу

Препарат алемтузумаб согласно клиническим рекомендациям также может быть назначен пациентам с высокоактивным РРС в случае имеющихся противопоказаний к терапии препаратом натализумаб

в алгоритме лечения пациентов с РРС еще необходимо уточнять. Но очевидным является то, что для пациентов с агрессивным течением РРС, которые составляют около 24% от общей популяции больных РРС, имеются препараты с высокой эффективностью.



ЛИТЕРАТУРА

- Polman C, O'Connor P, Havrdova E et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354(9): 899-910. doi: 10.1056/nejmoa044397.
- Rudick R, Stuart W, Calabresi P et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354(9): 911-923. doi: 10.1056/nejmoa044396.
- Инструкция по применению препарата натализумаб 2015 г., регистрационный номер ЛСР-008582/10.
- Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2013, 84(10): 1068-1074. doi: 10.1136/jnnp-2013-304897.
- Kerbrat A, Le Page E, Leray E et al. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: An observational study in very active relapsing remitting Multiple Sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 2011, 308(1-2): 98-102. doi: 10.1016/j.jns.2011.05.043.
- West T, Cree B. Natalizumab dosage suspension: Are we helping or hurting? *Annals of Neurology*, 2010, 68(3): 395-399. doi: 10.1002/ana.22163.
- Killestein J, Vennegoor A, Strijbis E et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: Poorly Tolerated. *Annals of Neurology*, 2010, 68(3): 392-395. doi: 10.1002/ana.22074.
- O'Connor P, Goodman A, Kappos L et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2011, 76(22): 1858-1865. doi: 10.1212/wnl.0b013e31821e7c8a.
- Kleinschmidt-DeMasters B, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS Occurring in Multiple Sclerosis Patients Treated With Natalizumab. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2012, 71(7): 604-617. doi: 10.1097/nen.0b013e31825caf2c.
- Freedman M. Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, 2013, 04(04). doi: 10.4172/2155-9899.1000152.
- Hassoun L, Eisele J, Thomas K, Ziemssen T. Hands on Alemtuzumab-experience from clinical practice: whom and how to treat. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*, 2016, 1(1). doi: 10.1186/s40893-016-0011-1.
- Moreau T, Scolding N, Compston A et al. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *The Lancet*, 1994, 344(8918): 298-301. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91339-0.
- Coles A, Wing M, Molyneux P et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 1999, 46(3): 296-304. doi: 10.1002/1531-8249(199909)46:3<296::aid-ana4>3.0.co;2-#.
- Paolillo A, Coles A, Molyneux P et al. Quantitative MRI in patients with secondary progressive MS treated with monoclonal antibody Campath 1H. *Neurology*, 1999, 53(4): 751-751. doi: 10.1212/wnl.53.4.751.
- Montalban X, Inshasi J, Coles A et al. Efficacy and safety of Alemtuzumab in treatment-naive patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Four-year follow-up of the Care-MS I study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2014, 3(6): 761-762. doi: 10.1016/j.msard.2014.09.207.
- Kieseier B, Sahaian M, Coles A et al. Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who relapsed on prior therapy: Four-year follow-up of the Care-MS II study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2014, 3(6): 756. doi: 10.1016/j.msard.2014.09.194.
- Хасаева М., Горохова Т., Бойко А., Гусев Е. Алемтузумаб – новый препарат на основе моноклональных антител для лечения рассеянного склероза: терапевтические возможности и риски (обзор). *Журн. неврологии и психиатрии*, 2013, 113: 87-92.
- Coles A, Fox E, Vladic A et al. Alemtuzumab more effective than interferon -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology*, 2012, 78(14): 1069-1078. doi: 10.1212/wnl.0b013e31824e8ee7.
- Perumal J, Khan O. Emerging Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*, 2012, 14(3): 256-263. doi: 10.1007/s11940-012-0173-x.
- Cosburn M, Pace A, Jones J et al. Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. *Neurology*, 2011, 77(6): 573-579. doi: 10.1212/wnl.0b013e318228bec5.
- Alireza M, J Steven A, Mohammad Ali S, Robert Z. Alemtuzumab and multiple sclerosis: therapeutic application. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2010, 10(3): 421-429. doi: 10.1517/14712591003586806.
- Клинические рекомендации по применению препарата алемтузумаб (Лемтрада), 2017. https://www.ructrims.org/files/ructrims_org_recomend_alemtuzumab.pdf.
- Инструкция по применению препарата Лемтрада 2016 г.

ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ

В статье представлены общие вопросы эпидемиологии, диагностики, клинической характеристики невропатической боли. Обсуждается возможность применения у пациентов с болевыми формами невропатий биологически активной добавки Келтикан комплекс, содержащей нуклеотид уридинмонофосфат, витамин В12 и фолиевую кислоту.

Ключевые слова: невропатическая боль, болевые невропатии, Келтикан комплекс, мононуклеотиды, уридинмонофосфат, витамин В12, фолиевая кислота.

Y.A. STARCHINA, PhD in medicine, Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia
DIAGNOSES AND APPROACHES TO PATIENTS WITH NEUROTIC PAIN

The article presents general issues of epidemiology, diagnosis, clinical performance of neurotic pain. The possibility of use in patient with painful forms of neuropathies of biologically active additive - Keltikan Complex containing nucleotide uridine monophosphate, vitamin B12 and folic acid to patients with is discussed.

Keywords: neuropathic pain, pain neuropathies, Keltikan Complex, mononucleotides, uridine monophosphate, vitamin B12, folic acid.

Хронические болевые синдромы – чрезвычайно распространенное в популяции состояние, которое снижает качество жизни пациентов, ограничивает трудоспособность и связано со значительными прямыми и косвенными экономическими затратами. Частота развития хронических болевых синдромов в Европе достигает 20% [1]. Приблизительно 35% американцев страдают хронической болью, и около 50 млн пациентов в США частично или полностью утратили работоспособность из-за хронической боли. Она чаще встречается у женщин и оказывает воздействие на пациентов различными путями. Основными последствиями для жизни пациента являются подавленное настроение, плохое качество сна или невозможность заснуть, повышенная утомляемость, снижение повседневной активности и либидо, злоупотребление обезболивающими препаратами, психоактивными препаратами и алкоголем, развитие инвалидности вне зависимости от тяжести болевого синдрома [2, 3]. Хроническая боль приводит к длительным физическим страданиям, семейным проблемам, потере работы и различным неблагоприятным медицинским последствиям длительной терапии. Хроническая боль у родителей увеличивает риск интернализации симптомов, включая тревожность и депрессию, у подростков [4]. Самыми частыми причинами хронических болевых синдромов в популяции являются боли в спине, головные боли, боли при заболеваниях суставов, невропатические боли.

НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Невропатическая боль (НБ), вызванная повреждением или дисфункцией соматосенсорного отдела центральной или периферической нервной системы вследствие различных заболеваний, включает широкий спектр гетерогенных состояний [5]. Она затрагивает миллионы людей во всем мире, и примерная ее распространенность среди

населения в целом достигает 7–8% [6, 7]. Исследование, проведенное в США в 2015 г. с использованием опросника Pain Detect среди 25000 взрослых американцев, показало, что примерно 64% респондентов испытывали болевой синдром, и у 10% обследованных он соответствовал критериям НБ [8]. Обычно НБ является хроническим, тяжелым состоянием, и резистентна к анальгетикам и нестероидным противовоспалительным препаратам.

На сегодняшний день в диагностике НБ используются международные критерии [9]:

1. Локализация боли в нейроанатомической зоне.
2. Анамнез поражения или заболевания периферической или центральной соматосенсорной нервной системы.
3. Выявление в нейроанатомической зоне позитивных или негативных сенсорных симптомов.
4. Объективное подтверждение поражения соматосенсорной нервной системы.

Диагноз невропатической боли имеет высокую вероятность при наличии первого и второго критериев в сочетании с третьим или четвертым и умеренную вероятность – при наличии только критериев 1 и 2.

В диагностике невропатического болевого синдрома большое значение имеет не только сбор анамнеза и обследование, но и тщательная оценка описания пациентом самого болевого синдрома, следует обращать внимание на термины «жжение», «покалывание», «онемение», «прохождение тока», «стягивание», «выкручивание». Могут быть использованы общепринятые шкалы и опросники для выявления невропатической боли: Pain Detect (85% – чувствительность, 80% – специфичность), DN4 (Douleur Neuropathique, 4–83% – чувствительность, 90% – специфичность), LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, около 85% – чувствительность, около 90% – специфичность) [10]. Высокая чувствительность этих опросников позволяет использовать их в качестве скрининговой методики для выявления невропатических болевых синдромов.

Проведение дополнительных методов исследования направлено на подтверждение неврологического заболевания, ставшего причиной развития НБ (нейровизуализация для подтверждения инсульта или рассеянного склероза), или для подтверждения поражения чувствительных волокон в зоне распространения болевого синдрома (биопсия кожи для подтверждения снижения плотности тонких нервных волокон в коже или роговичная конфокальная микроскопия для подтверждения поражения С-волокон).

Причиной развития НБ может быть повреждение нервной системы на любом уровне, поэтому выделяют центральные болевые синдромы (центральная постинсультная боль, боль при рассеянном склерозе, миелопатии, травме спинного мозга, сирингомиелия) и периферические болевые синдромы (диабетическая полиневропатия, радикулопатии, тригеминальная невралгия, постгерпетическая невралгия, туннельные мононевропатии, фантомные боли). К формированию невропатических болевых синдромов приводят только виды поражения, которые сопровождаются аномальной нейрональной пластичностью, приводящей к повышенной возбудимости ноцицептивных структур и подавлению антиноцицептивных систем. В основе этих процессов может лежать индивидуальная, генетически обусловленная предрасположенность [11–14]. Формирование периферической НБ происходит при повреждении структур периферической нервной системы и развитии периферической, а затем и центральной сенситизации. Центральная НБ формируется без участия периферического чувствительного нейрона, при вовлечении структур спинного мозга, ствола, таламуса, заднего бедра внутренней капсулы, лучистого венца и коры теменной и лобной долей головного мозга.

К формированию невропатических болевых синдромов приводят только виды поражения, которые сопровождаются аномальной нейрональной пластичностью, приводящей к повышенной возбудимости ноцицептивных структур и подавлению антиноцицептивных систем. В основе этих процессов может лежать индивидуальная, генетически обусловленная предрасположенность

Периферические невропатии – одна из самых частых причин развития НБ. Они поражают примерно 8% пожилых людей и 50–70% пациентов с сахарным диабетом [15, 16]. По причине развития невропатии делятся на идиопатические (до 50% случаев всех невропатий этиология остается неясной), вследствие наследственных факторов (мутации генов натриевых каналов, болезнь Танжера, болезнь Фабри), и вторичные, среди которых выделяют дисметаболические (сахарный диабет, дефицит витамина B12, дислипидемия), эндокринные (дефицит гормонов щитовидной железы), компрессионные (туннельные синдромы), токсические (длительное воздей-

ствие алкоголя, последствия химиотерапии, антибиотикотерапии), дизиммунные (ревматоидный артрит, паранеопластические, саркоидоз), инфекционные (вирус иммунодефицита человека, гепатит С, грипп). В клинической практике чаще всего встречается генерализованная дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия, называемая диабетической полиневропатией. До 40% пациентов с диабетической полиневропатией испытывают НБ. Чувствительные нарушения при диабетической полиневропатии характеризуются жжением, покалыванием, онемением, парестезиями, аллодинией, гиперестезией, дизестезией, изменениями температурной чувствительности. Боли часто беспокоят пациентов в ночное время и мешают полноценному сну.

ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Лечение НБ у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями – сложный мультидисциплинарный процесс, требующий медикаментозной терапии, психологической реабилитации и физиотерапевтического воздействия [17]. Особое внимание должно уделяться созданию доверительных отношений между врачом и пациентом, индивидуальному подбору терапии. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что пациенты с НБ часто не получают адекватного лечения [18, 19] вследствие недостаточного уровня диагностики НБ и плохой информированности врачей об эффективных методах лечения [20].

Периферическая нервная система в силу анатомических особенностей больше подвержена патологии при различных заболеваниях и состояниях. Реакция периферического нерва на повреждение включают в себя валлеровское перерождение, атрофию и дегенерацию аксона, демиелинизацию, первичное повреждение тела нейрона.

В любом случае патогенез болевых невропатий включает первичное или вторичное поражение миелинообразующих шванновских клеток в периферическом нерве, т.е. миелинопатию. Регенерация и восстановление миелинной оболочки поврежденного нерва, сопровождающиеся восстановлением скорости проведения возбуждения по нерву, – важный процесс в лечении болевой сенсорной и моторной невропатии. Лечение должно быть направлено на прерывание болевой импульсации и модуляцию болевой реакции. Цели лечения должны быть реалистичными и направлены на восстановление нормальной функции (минимальную степень инвалидности), улучшение качества жизни, уменьшение использования лекарственных препаратов и предотвращение рецидивов хронических болевых симптомов.

Для лечения НБ препаратами выбора являются трициклические антидепрессанты (амитриптилин), антиконвульсанты (прегабалин и габапентин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, дулоксетин). Патогенетическая терапия включает в себя также большие дозы витаминов группы В, тиоктовую кислоту.

Нуклеотиды – это низкомолекулярные структурные элементы, входящие в структуру нуклеиновых кислот ДНК и РНК. Мононуклеотиды играют фундаментальную роль в процессах метаболизма, участвуют в процессе сохранения энергии, выступают в качестве внутриклеточных сигнальных молекул. Биохимические процессы, происходящие при регенерации нервного волокна, в которых активно участвуют нуклеотиды, включают в себя:

- синтез или утилизацию липидов и протеинов (возрастающая потребность в регенерации элементов мембран и аксона);
- активацию транскрипции и трансляции (синтез ДНК/РНК) для стимуляции деления клеток метаболизма и регенерации периферических нервов;
- активацию внутри- и внеклеточных сигналов, которые руководят комплексным процессом миграции/адгезии шванновских клеток к аксонам [21].

Нуклеотиды играют фундаментальную роль в процессах метаболизма. Доказано, что уридин и цитидин значительно ускоряют регенерацию нервных путей после повреждений, стимулируют синтез липидов и белков мембран нейронов, обеспечивают клеточное деление и метаболизм

Мононуклеотиды цитидин и уридин способствуют восстановлению поврежденных миелиновых оболочек нервов, вовлекаются в процесс организации структуры нерва и участвуют в транспорте белка. В исследованиях было показано, что эти компоненты ускоряют восстановление нервно-мышечной передачи при экспериментальном повреждении седалищного нерва у животных, а также обладают антиноцицептивным эффектом в экспериментальных моделях невропатической боли [22-24]. Наличие нейротропных витаминов – фолиевой кислоты и витамина B12 играет ключевую роль в ускорении процессов восстановления нервов in vivo.

ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ КЕЛТИКАН КОМПЛЕКС

На российском фармацевтическом рынке в 2016 г. появилась БАД Келтикан комплекс, которая содержит 50 мг уридинмонофосфата (нуклеотид), 3 мг витамина B12 и 400 мкг фолиевой кислоты. Нуклеотиды – соединения, входящие в состав нуклеиновых кислот, многих кофакторов и прочих биологических соединений, находящихся во всех клетках живых организмов. Это низкомолекулярные структурные элементы. Они играют фундаментальную роль в процессах метаболизма. Доказано, что нуклеотиды уридин и цитидин значительно ускоряют регенерацию нервных путей после повреждений. Они стимулируют синтез липидов и белков мембран нейронов, обеспечивают клеточное деление и метаболизм. Нуклеотиды, в особенности уридин, участвуют в активации внутри- и внеклеточных сигналов, которые управляют процессом миграции/прикрепления шванновских клеток

Келтикан КОМПЛЕКС

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ

Способствует нервных регенерации волокон

Удобный режим дозирования:
1 капсула в день!

Необходим курсовой прием*

* Курс приема – 20 дней, при необходимости повторить.
СГР № RU.77.99.11.003.E.005541.04.15 от 10.04.2015 г.
Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.
Gallai V et al. Acta Neurol Scand 1992; 86:3-7; Muller D. Fortschr Med Orig. 2002; 120:131-3; Martinez T. et al. Proteomics 2012 Jan; 12(1): 145-56
ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625; www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: март 2017.
Информация для специалистов здравоохранения.
На правах рекламы

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

к аксону. Витамин B12 является коферментом различных метаболических реакций, участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеиновых оснований, нуклеиновых кислот и белков. Фолиевая кислота также является коферментом, особенно в реакциях метаболизма белка и нуклеиновых кислот, в частности, вовлечена в синтез пурина, ДНК, сборку и разборку различных аминокислот; участвует в биосинтезе нейротрансмиттеров, фосфолипидов, гемоглобина. Таким образом, Келтикан комплекс содержит необходимые для репарации миелина нервных волокон элементы.

Была изучена роль комплексного лечения с включением БАД Келтикан комплекс в схему основной терапии в открытом мультицентровом исследовании с участием 212 пациентов с болевыми невропатиями, наблюдавшихся в 76 центрах первичной медицинской помощи в Португалии и на Мадейре в течение двух месяцев [25, 26]. Болевой синдром оценивался с использованием опросника Pain Detect. Средний возраст пациентов $59,0 \pm 14,4$ (19–92) года, 62,4% составили женщины. Поясничная/пояснично-крестцовая радикулопатия (34,0%), поражение седалищного нерва (27,4%) и цервикальная радикулопатия (23,6%) были самыми частыми причинами болевой невропатии. Сахарный диабет был у 21,3% пациентов, анамнез злоупотребления алкоголем – у 3,9% пациентов. Врачи назначали пациентам обычную терапию для лечения болевого синдрома (нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол, метамизол, опио-

идные анальгетики, габапентин, прегабалин, антидепрессанты) и дополнительно – 1 капсулу Келтикана комплекса в сутки на протяжении 60 дней.

Выраженное или очень выраженное ощущение жгучей боли или чувство жжения отмечали 25,8% пациентов на исходном визите и 12,7% на финальном визите. Ощущение покалывания и пощипывания было расценено как сильное или очень сильное в 34,8 и 15% случаев соответственно. Внезапные приступы боли в пораженной области (ощущение удара электрическим током) имели место у 38,4% пациентов. По окончании лечения лишь 3% больных расценивали эти приступы как сильные или очень сильные. Онемение пораженной области отмечали 38,9% пациентов на исходном визите и 4% больных после 60-дневного приема Келтикана комплекса. Одинаковое уменьшение выраженности ощущений после курса приема Келтикана комплекса было достигнуто у пациентов с болью при легком прикосновении (одежда, одеяло), болью от воздействия холода и тепла, а также болью от давления. Сократилось также число пациентов с иррадирующей болью с исходных 59% до 36,6% после 60 дней лечения.

Общее среднее значение выраженности боли на исходном визите составило $17,5 \pm 5,7$ балла по опроснику PDQ. При оценке через 60 дней общее среднее значение снизилось до $8,8 \pm 5,2$ балла. На фоне приема Келтикана удалось также снизить дозировку ежедневно принимаемых пациентами препаратов с анальгетическим действием и улучшить их переносимость.



ЛИТЕРАТУРА

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 2006, 10: 287-333.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. *Боль*, 2008, 3: 24-32.
- Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Sil S, et al. Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia in early adulthood. *Pediatrics*, 2014 Mar, 133(3): e592-600.
- Kroenke K, Bair MJ, Damush TM, et al. Optimized antidepressant therapy and pain self-management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009 May 27, 301(20): 2099-110.
- Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*, 2011, 152: 2204-5.
- Bouhassira D, Lantieri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 2008, 136: 380-7.
- Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90(4): 532-45.
- Di Bonaventura M, Sadosky A, Concialdi K, Hopps M et al. The prevalence of broad neuropathic pain in the United States: results from a multi-channel general population health survey. *J Pain*, 2016 Apr, 17(4S): S11.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 2008 Apr 29, 70(18): 1630-5. Epub 2007 Nov 14.
- Crucchi G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*, 2010.
- Анисимова Е.И., Данилов А.Б. Невропатический болевой синдром: клинико-нейрофизиологический анализ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2003, 10: 19-20.
- Баринев А.Н. Современные достижения в понимании механизмов формирования и лечения хронической боли. *Неврологический журнал*, 2003, 56: 57-61.
- Строков И.А., Баринев А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии. *Неврологический журнал*, 2001, 6: 47-55.
- Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004, 144 с.
- Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1997, 62(4): 310-318.
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and neuropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 1993, 43(4): 817-824.
- Attala N, Crucchi G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*, 2010, 17(9): 1113-e88.
- Bouhassira D, Lantieri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 2008, 136(3): 380-387.
- Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI et al. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain*, 2013, 154(5): 690-698.
- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*, 2010, 9(8): 807-819.
- Корешкина М.И. Невропатическая боль. Проблемы и решения. *Нервные болезни*, 2016, 4: 34-37.
- Wattig B, Schalow G, Heydenreich F, Warzok R, Cervós-Navarro J. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. Electrophysiologic and morphometric investigations. *Arzneimittelforschung*, 1992, 42: 1075-1078.
- Wattig B, Schalow G, Madauss M, Heydenreich F, Warzok R, Cervós-Navarro J. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides – electroneurophysiological and morphometrical investigations. *Acta Histochem*, 1992, Suppl. 42: 333-339.
- Okada M, Nakagawa T, Minami M, Satoh M. Analgesic effects of intrathecal administration of P2Y nucleotide receptor agonists UTP and UDP in normal and neuropathic pain model in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, 303(1): 66-73.
- Negrão L, Almeida P, Alcino S, Duro H. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag*, 2014, 4(3): 191-196.
- Negrão L, Nunes P. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag*, 2016, 6(1): 25-9. doi: 10.2217/pmt.15.60. Epub 2015 Dec 17.



MPT24
СЕТЬ ЦЕНТРОВ МРТ
ДИАГНОСТИКА 24 ЧАСА



СЕСИЛЬ
КЛИНИКА

III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

12 октября 2017 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»

Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко

НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»

При поддержке Объединения врачей-эпилептологов и пациентов

В ПРОГРАММЕ:

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

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ,
БУДЕТ ВЫДАНО СВИДЕТЕЛЬСТВО!**

Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2017



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



doc@mrt24.ru



www.neurology-msk.ru

ДОЛГОСРОЧНАЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Применение дофаминергических средств, прежде всего леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), позволяет в течение многих лет эффективно контролировать основные двигательные симптомы болезни Паркинсона, поддерживая мобильность и повседневную активность, а в конечном итоге – увеличивать выживаемость больных. Однако через несколько лет после начала приема леводопы у подавляющего большинства пациентов появляются моторные флуктуации и дискинезии. Действие леводопы обеспечивается наличием не только краткосрочного, но и так называемого долгосрочного эффекта леводопы, развивающегося при ее регулярном приеме. Долгосрочная реакция обеспечивает не менее половины общей реакции на дофаминергические средства, прежде всего леводопу. По мере прогрессирования заболевания долгосрочная реакция имеет тенденцию к угасанию, на фоне которого более четко проявляется «пульс» краткосрочной реакции, не меняющей свои параметры. Полагают, что именно с этим связано развитие феномена «истощения конца дозы», а затем и «включения – выключения». Таким образом, задача отсрочить возникновение моторных флуктуаций должна быть сопряжена с задачей максимально длительного сохранения долгосрочного дофаминергического эффекта.

Агонисты дофаминергических рецепторов (АДР) способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах в обход дегенерирующих нигростриарных клеток, имитируя, таким образом, действие эндогенного медиатора. Агонисты D2-рецепторов могут индуцировать долгосрочную реакцию. Показано, что после приема ропинирола в течение 6 недель последующее прекращение его применения приводит к медленному нарастанию двигательных симптомов в течение недели. Эффективность ропинирола с длительным высвобождением на различных стадиях БП подтверждена в ряде плацебо-контролируемых исследований. Роль формы с замедленным высвобождением ропинирола в поддержании долгосрочной реакции требует специального изучения.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, агонисты дофаминовых рецепторов, ропиниол.

O. S. LEVIN, MD, Prof.

Russian Medical Academy of continuing post-graduate studies, Center for Extraparidal Diseases, Moscow

LONG-TERM DOPAMINERGIC THERAPY OF PARKINSON DISEASE

The use of dopaminergic tools, particularly levodopa and dopamine receptors agonists (DRA), for many years allowed to effectively control the major motor symptoms of Parkinson disease, supporting mobility and daily activity, and eventually increasing the survivability of patients. However, a few years after the start of the Levodopa intake the vast majority of patients have motor fluctuations and dyskinesias. The Levodopa action is ensured not only by the short-term but also by the so-called long-term effect of Levodopa, which is developing when the drug is taken regularly. The long-term response provides at least half of the total response to dopaminergic drugs, particularly, Levodopa. As the disease progresses, the long-term response tends to decrease, with a more precise «pulse» of a short-term reaction that does not affect its parameters. It is believed that this is related to the development of the phenomenon of «dose-end exhaustion» and then to «turn on-off». Thus, the task of delaying the occurrence of motor fluctuations must be to keep the long-term dopaminergic effect as long as possible.

Dopaminergic receptors agonists (DRA) are capable of direct stimulating of dopamine receptors on striatal neurons, bypassing degeneration nigrostriatal cells, thus simulating operation of an endogenous mediator.

Agonists of D2-receptors can induce long-term reactions. It is shown that in six weeks after the Ropinirol intake, the subsequent discontinuation of its application results in a slow rise in the motor symptoms during a week. The effectiveness of Ropinirol with the prolonged release at various stages of the PD is confirmed in several placebo-controlled studies. The role of a slow release dosage of Ropinirol in maintaining a long-term response requires special study.

Keywords: Parkinson disease, dopamine receptor agonists, Ropinirol.

Больная Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, требующее постоянного приема лекарственных средств, корректирующих дефицит дофамина в полосатом теле, – основной нейрохимический дефект, который лежит в основе многих клинических проявлений заболевания. Применение дофаминергических средств, прежде всего леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), позволяет в течение многих лет эффективно контролиро-

вать основные двигательные симптомы БП, поддерживая мобильность и повседневную активность, а в конечном итоге – увеличивать выживаемость больных [1, 4].

ЦЕНТРАЛЬНАЯ РОЛЬ ЛЕВОДОПЫ В ЛЕЧЕНИИ БП

Появление препаратов леводопы в 1960–70-х гг. позволило на годы отсрочить момент наступления инвалидизации и летального исхода у больных БП. В настоящее время

леводопа остается наиболее эффективным противопаркинсоническим средством, «золотым стандартом» лечения БП. Только в отношении леводопы четко доказана способность длительно поддерживать двигательную активность, продлевать срок жизни пациента с БП.

У большинства больных с БП даже умеренные дозы леводопы вызывают драматическое уменьшение симптомов заболевания. В целом выраженный лечебный эффект леводопы отмечается у 95% больных. Поскольку препараты леводопы остаются наиболее действенным лечебным средством на всех стадиях БП, рано или поздно их назначают практически всем больным с этим заболеванием. Леводопа эффективна в отношении всех основных симптомов заболевания – гипокинезии, тремора, ригидности, хотя в отношении разных симптомов латентный период эффекта может быть неодинаков.

Однако леводопа не предупреждает прогрессирования заболевания и при длительном применении ее способность улучшать состояние пациентов БП снижается в силу двух обстоятельств. Во-первых, по мере прогрессирования заболевания появляются и нарастают симптомы, которые с самого начала лишь частично реагируют на леводопу и могут быть связаны с дисфункцией дофаминергических систем, в т. ч. аксиальные двигательные нарушения (дизартрия, дисфагия, постуральная неустойчивость), психические и вегетативные нарушения. На поздних стадиях заболевания именно они во многом определяют тяжесть состояния пациентов.

Во-вторых, через несколько лет после начала приема леводопы у подавляющего большинства пациентов БП меняется реакция на леводопу: появляются колебания двигательной активности (моторные флуктуации) и насильственные движения (дискинезии). Хотя применение леводопы приводит к увеличению выживаемости и продолжительности жизни больных, показано, что благоприятный эффект леводопы на выживаемость проявляется лишь в течение первых 8–9 лет болезни, в наибольшей степени, если лечение начинается до появления выраженной постуральной неустойчивости, то есть в конце 2-й – начале 3-й стадии БП [8]. В последующем все более важную роль в клинической картине начинают играть симптомы, резистентные к леводопе, и, хотя препарат продолжает оказывать лечебное действие, его влияние на выживаемость ослабляется. Соответственно, чрезмерное откладывание назначения леводопы пациентам БП чревато тем, что они не смогут извлечь максимальную пользу из этого препарата.

Вместе с тем неизбежное развитие моторных флуктуаций и дискинезий через несколько лет, а иногда, к сожалению, спустя несколько месяцев или недель после начала лечения существенно ограничивает терапевтический ресурс препаратов леводопы. Поэтому предупреждение моторных флуктуаций и дискинезий служит одним из основных приоритетов при построении стратегии лечения БП. На сегодняшний день, если БП проявилась в 50–60 лет, первые 5 лет пациента удастся вести без леводопы, последующие 5 лет его состояние можно хорошо компенсировать, в основном варьируя дозой и кратко-

стью приема препаратов леводопы, и, наконец, следующие 5 лет компенсация в связи с развитием флуктуаций, дискинезий, а также нарастанием моторных и немоторных недофаминергических симптомов все более затрудняется.

ЭВОЛЮЦИЯ КРАТКОСРОЧНОГО И ДОЛГОСРОЧНОГО ЭФФЕКТА ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Несмотря на короткий период полужизни леводопы в крови (около часа), в первые годы лечения БП при 3-кратном и даже 2-кратном приеме эффект леводопы остается стабильным в течение суток. Это обеспечивается наличием не только краткосрочного, но и так называемого «долгосрочного» эффекта леводопы, развивающегося при регулярном приеме препарата. О существовании долгосрочного эффекта можно судить по постепенному нарастанию эффекта при повторном введении стабильной дозы леводопы в течение нескольких дней или недель (в среднем около 2 недель) после изменения дозы, а, с другой стороны, также по замедленному нарастанию паркинсонических симптомов после отмены препаратов леводопы, которое может растягиваться примерно на этот же срок – 2–3 недели (несмотря на то, что концентрация леводопы в крови практически близка к нулю уже на следующее утро после ее отмены). Возобновление приема леводопы после относительно длительной паузы в приеме дофаминергических средств далеко не сразу восстанавливает долговременную реакцию. Наличие долгосрочного эффекта леводопы было подтверждено результатами исследования ELLDOPA, в котором даже спустя 2 недели после отмены малых доз леводопы больные, принимавшие ранее активный препарат, были в лучшем положении, чем в группе плацебо. Долгосрочная реакция обеспечивает не менее половины общей реакции на дофаминергические средства, прежде всего леводопу.

По мере прогрессирования заболевания появляются и нарастают симптомы, которые с самого начала лишь частично реагируют на леводопу и могут быть связаны с дисфункцией недофаминергических систем, в т. ч. аксиальные двигательные нарушения (дизартрия, дисфагия, постуральная неустойчивость), психические и вегетативные нарушения. На поздних стадиях заболевания именно они во многом определяют тяжесть состояния пациентов

После приема однократной дозы леводопы улучшение, наступающее в течение нескольких десятков минут, может длиться 1–4 ч, коррелирует с подъемом концентрации леводопы в плазме и обозначается как «краткосрочная реакция». По мере прогрессирования заболевания долгосрочная реакция имеет тенденцию к угасанию, на фоне которого более четко проявляется

Таблица 1. Сравнительная характеристика долгосрочной и краткосрочной реакции на дофаминергические средства

	Краткосрочная реакция	Долгосрочная реакция
Время до появления реакции	Через 30–40 мин после приема очередной дозы	Необходим регулярный прием в течение недель/месяцев
Длительность	2–4 часа	Дни-недели, снижение по мере прогрессирования
Время усиления симптомов после отмены леводопы	Немедленно	Недели
Вклад в суммарный эффект леводопы	$\frac{1}{2}$ – $\frac{2}{3}$	$\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$
Связь с флуктуациями и дискинезиями	Да	Нет*
Препараты, индуцирующие реакцию	Леводопы, апоморфин (агонист D1- и D2-рецепторов)	Леводопы, агонисты D2-рецепторов, поддерживаются апоморином

*Связь с развитием флуктуаций обратная: уменьшение долгосрочной реакции связано с появлением флуктуаций.

«пульс» краткосрочной реакции, принципиально не меняющей свои параметры. Полагают, что именно с этим связано развитие феномена «истощения конца дозы», а затем и «включения – выключения». Таким образом, задача отсрочить возникновение моторных флуктуаций должна быть сопряжена с задачей максимально длительного сохранения долгосрочного дофаминергического эффекта.

Сравнительная характеристика долгосрочной и краткосрочной реакции представлена в *таблице 1*.

На сегодняшний день известно немного закономерностей формирования и поддержания долговременной реакции. Она быстрее угасает при недостаточной дозе дофаминергических средств, но не зависит от кумулятивной дозы леводопы. Она в меньшей степени зависит от числа приемов леводопы в течение дня, но у тяжелых больных лучше выражена при более частом приеме. За этим стоит предполагаемая закономерность дофаминергической терапии, согласно которой долгосрочная реакция быстрее формируется, если очередная доза принимается на фоне действия предшествующей дозы леводопы. С другой стороны, долгосрочная реакция быстрее угасает у более тяжелых больных, а также в более вовлеченных конечностях. Однако даже у самых тяжелых больных она не утрачивается полностью. По-видимому, долгосрочная реакция сопряжена с процессом моторного научения, а ее угасание связано с феноменом декремента в пробах на гипокинезию и хронической усталостью.

Долгосрочный эффект связывают с восполнением запасов эндогенного дофамина в пресинаптических окончаниях или перестройкой (сенситизацией) постси-

наптических механизмов. Существует гипотеза, связывающая развитие долгосрочной реакции с наполнением леводопой периферического депо, однако ей противоречит возможность индукции длительной реакции агонистами дофаминовых рецепторов.

МОЖНО ЛИ ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ ДОЛГОСРОЧНОЙ РЕАКЦИИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПРЕПАРАТЫ ЛЕВОДОПЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ?

Помимо обычных (стандартных) препаратов леводопы, которые растворяются в желудочно-кишечном тракте в течение 30 мин, выпускают препараты с замедленным высвобождением (Мадопар ГСС, Синемет CR), из которых леводопы высвобождается в течение 3 ч. В результате удлиняется период, в течение которого в крови поддерживается терапевтическая концентрация леводопы, а в мозге – эффективная концентрация дофамина, что позволяет уменьшить выраженность моторных флуктуаций. В то же время для этих препаратов свойственно более медленное нарастание концентрации леводопы в крови ($T_{\max}$ 1,5–3 ч) и, соответственно, медленное наступление эффекта, а также более низкая пиковая концентрация. Поэтому у части больных с моторными флуктуациями они не могут обеспечить предсказуемого полноценного «включения» и могут удлинять период дискинезий. Кроме того, для препаратов с замедленным высвобождением характерна более низкая биодоступность леводопы, в результате чего ее суточную дозу приходится увеличивать в среднем на 20–30%. В раннем периоде БП при назначении препарата леводопы с замедленным высвобождением максимальная реакция достигается в течение недели, что совпадает с формированием долгосрочного эффекта. Тем не менее нет данных, что при приеме пролонгированных препаратов леводопы достигается более стойкая долгосрочная реакция.

СПОСОБНЫ ЛИ АГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ИНДУЦИРОВАТЬ ДОЛГОСРОЧНЫЙ ОТВЕТ?

Агонисты дофаминергических рецепторов (АДР) способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах в обход дегенерирующих нигростриарных клеток, имитируя, таким образом, действие эндогенного медиатора.

Все применяемые в настоящее время АДР главным образом стимулируют D2-рецепторы. При этом прамипексол, ропинирол и пирибедил имеют особое сродство к D3-подтипу D2-рецепторов, бромокриптин является антагонистом D1-рецепторов, каберголин, наоборот, имеет высокое сродство к D1-рецепторам. Пирибедил блокирует также пресинаптические альфа2-адренорецепторы, способствуя, таким образом, усилению норадренергической передачи. Остается неясным, в какой мере эти особенности рецепторного профиля препаратов определяют особенности их клинического эффекта. Предполагают, что стимуляция D3-подтипа D2-рецепторов в лимбической

системе сопряжена с антидепрессивным эффектом АДР, который показан в ряде исследований [2, 3].

Первоначально АДР использовались на поздней стадии заболевания: предполагалось, что они могут стать альтернативой леводопе, поскольку их действие не связано с дегенерирующими нигростриарными окончаниями и опосредовано сохранными постсинаптическими структурами на стриарных нейронах. Но оказалось, что на развернутой и поздней стадиях БП компенсация возможна лишь при комбинации АДР с препаратами леводопы (возможно, это связано с необходимостью одновременной активации как D1, так и D2-рецепторов). Со временем обнаружилось, что АДР более эффективны на ранней стадии БП, когда отмечается гиперчувствительность D2-рецепторов, а уровень эндогенного дофамина сохраняется на более высоком уровне. Современные препараты АДР на ранней стадии БП способны оказывать терапевтический эффект, приближающийся к действию леводопы. Главная цель применения АДР на ранней стадии – отсрочить назначение леводопы на месяцы и годы или замедлить эскалацию ее дозы, снизив потребность в ней [4, 5, 7]. Низкий риск развития дискинезий и флуктуаций объясняется длительным действием АДР, благодаря которому они обеспечивают тоническую (квазифизиологическую) стимуляцию дофаминовых рецепторов в полосатом теле, или преимущественной стимуляцией D2-рецепторов. Следует учитывать, что откладывание момента развития моторных флуктуаций при начале лечения с АДР обычно происходит ценой более низкой эффективности и более частых побочных эффектов (прежде всего, тошноты, отека голеней, повышенной сонливости, импульсивно-компульсивных расстройств, зрительных галлюцинаций) [7, 8].

Показано, что благоприятный эффект леводопы на выживаемость проявляется лишь в течение первых 8–9 лет болезни, в наибольшей степени, если лечение начинается до появления выраженной постуральной неустойчивости, то есть в конце 2-й – начале 3-й стадий БП

С увеличением длительности лечения эффективность АДР снижается, что требует дополнительного назначения препаратов леводопы. Через 2 года от момента начала лечения не менее чем двум третям больных приходится дополнительно назначать препараты леводопы, через 5 лет на монотерапии АДР обычно остаются не более 10–15% больных. При добавлении леводопы к АДР риск осложнений (таких как дискинезии и флуктуации) повышается. Тем не менее даже в долгосрочной перспективе (5–10 лет) начало лечения с последующим присоединением по мере необходимости препарата леводопы сопряжено с более низкой частотой дискинезий и флуктуаций, чем начало лечения с леводопой [11–13, 21].

На развернутой и поздней стадиях БП назначение АДР позволяет ослабить моторные флуктуации (феномены «истощения» конца дозы, «включения – выключения»), уменьшить длительность периода «выключения» и выра-

женность связанных с ним дискинезий. В тех случаях, когда добавление АДР позволяет снизить дозу препарата леводопы, это приводит к ослаблению дискинезий «пика дозы», но этот эффект менее стойкий и не подтвержден в контролируемых исследованиях.

Агонисты дофаминергических рецепторов способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах в обход дегенерирующих нигростриарных клеток, имитируя, таким образом, действие эндогенного медиатора

Агонисты D2-рецепторов способны индуцировать долгосрочную реакцию. Показано, что после приема ропинирола в течение 6 недель последующее прекращение его применения приводит к медленному нарастанию двигательных симптомов в течение недели. Лечение бромкриптином на ранней стадии БП приводит к формированию долгосрочной реакции, которая имеет те же параметры, что и при приеме леводопы. Апоморфин, являющийся агонистом как D2, так и D1-рецепторов, поддерживает долгосрочную реакцию после отмены леводопы. Длительный прием агонистов D2-рецепторов потенциально способен уменьшить сенситизацию постсинаптических рецепторов, что теоретически должно ослаблять долгосрочную реакцию, однако этого не наблюдается на практике (нельзя исключить, что в ее поддержании существенная роль может принадлежать сенситизирующему действию краткосрочной реакции) [16, 17].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ РОПИНИРОЛА С ДЛИТЕЛЬНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ В ЛЕЧЕНИИ БП

Ропинирол – синтетический неэрголиновый АДР, преимущественно действующий на D3-подтип D2-дофаминовых рецепторов в стриатуме и лимбической системе. Контролируемые исследования и многолетний практический опыт показывают, что ропинирол, как и другие АДР, может быть полезен в лечении как ранней, так и развернутой или поздней стадий БП. На ранней стадии БП ропинирол (в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором MAO типа B, амантадином или холинолитиком) позволяет существенно улучшить основные симптомы паркинсонизма и отсрочить назначение препаратов леводопы нередко на несколько лет, а также замедлить эскалацию ее дозы, тем самым снизив риск развития моторных флуктуаций и дискинезий, неизбежно возникающих на фоне длительной терапии леводопы. Длительные проспективные исследования показывают, что даже спустя 10 лет после начала лечения у лиц, начинавших его с ропинирола, частота дискинезий была ниже, чем у пациентов, начинавших терапию с препарата леводопы [2, 5, 7, 9, 13]. На развернутой или поздней стадиях препарат позволяет снизить необходимую дозу леводопы и тем самым уменьшить выраженность осложнений длительной терапии леводопы, а позднее прове-

сти коррекцию моторных флуктуаций и дискинезий. Ропинирол и другие АДР превосходят препараты иных групп противопаркинсонических средств в эффективности при моторных флуктуациях, обеспечивая более значительное удлинение периода «выключения».

Кроме того, клинический эффект АДР отмечен тремя важными особенностями. Во-первых, у части больных с выраженным тремором покоя (в т. ч. сохраняющимся при удержании позы) они способны эффективно уменьшать дрожание, даже если оно было резистентным к средним дозам леводопы. Во-вторых, по данным целой серии исследований, в том числе плацебо-контролируемых, АДР оказывают антидепрессивный эффект у больных БП с умеренной депрессией, причем этот эффект сопоставим с действием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. В-третьих, в эксперименте показан нейропротекторный эффект АДР, который может объясняться активацией пресинаптических ауторецепторов с уменьшением кругооборота дофамина и переходом дофаминергических нейронов в более «щадящий» режим работы, прямым антиоксидантным действием, стимуляцией трофической активности и торможением процессов апоптоза, опосредованного активацией D2-рецепторов, а также ослаблением эксайтотоксического влияния расторможенного субталамического ядра на нейроны черной субстанции [3, 6, 12, 14, 16].

Новая лекарственная форма ропинирола с длительным (контролируемым) высвобождением (Синдранол) предполагает однократный прием в течение дня.

Эффективность ропинирола с длительным высвобождением на различных стадиях БП подтверждена в ряде плацебо-контролируемых исследований, на основании которых был сделан вывод об эквивалентности эффекта равных суточных доз препаратов с немедленным и замедленным высвобождением, при этом профиль и частота побочных эффектов также были сопоставимыми [11]. Исследования также показали, что препарат ропинирола длительного высвобождения может быть как минимум столь же полезен в коррекции моторных или немоторных флуктуаций и дискинезий у больных БП, как и препараты АДР с немедленным высвобождением. На данный момент остается неясным, позволяет ли препарат с длительным высвобождением при раннем применении дополнительно снижать риск развития флуктуаций и дискинезий, возникающих на фоне приема леводопы [9].

Низкий риск развития дискинезий и флуктуаций объясняется длительным действием АДР, благодаря которому они обеспечивают тоническую (квазифизиологическую) стимуляцию дофаминовых рецепторов в полосатом теле, или преимущественной стимуляцией D2-рецепторов

По мере развития заболевания схема его лечения неизбежно усложняется за счет увеличения количества принимаемых препаратов и кратности их приема. Это неизбежно создает проблему недостаточной привержен-

Таблица 2. Схема титрования ропинирола с длительным высвобождением

Неделя	Доза
1-я	2 мг 1 раз в день
2-я	4 мг 1 раз в день
3-я	6 мг 1 раз в день
4-я	8 мг 1 раз в день
5-я	12 мг 1 раз в день
6-я	16 мг 1 раз в день
7-я	20 мг 1 раз в день
8-я	24 мг 1 раз в день

ности пациентов лечению: чем сложнее схема лечения, чем больше препаратов пациент вынужден принимать, чем выше кратность их приема, тем чаще пациент намеренно или ненамеренно отклоняется от назначений врача. В связи с этим разработка новых лекарственных форм противопаркинсонических препаратов, обеспечивающих их длительное высвобождение и допускающих однократный прием в течение дня, не просто делает лечение более удобным, но и, улучшая приверженность пациентов лечению, повышает долгосрочную эффективность терапии. Кроме того, при медленном высвобождении препарата в течение суток достигается более стабильная его концентрация в крови, что может обеспечить его лучшую переносимость и эффективный контроль симптомов заболевания в течение всего дня (как в дневное, так и в ночное время) [8, 10–12]. Вместе с тем более высокая приверженность лечению, достигаемая за счет уменьшения кратности приема препарата, может позволить лучше контролировать симптомы заболевания [14].

Следует подчеркнуть особое удобство приема новой лекарственной формы ропинирола (препарат достаточно принимать один раз в день) для пациентов с ранней стадией БП, продолжающих работать [19].

Если больной в момент начала приема Синдранола не получает АДР, то во избежание побочного действия препарат назначается путем гибкого титрования. Для этого таблетки Синдранола выпускаются в 3 дозировках: 2, 4 и 8 мг. Лечение начинают с дозы 2 мг 1 раз в день, далее при условии хорошей переносимости каждые 7 дней переходят на следующий уровень дозы до достижения оптимального эффекта, максимально до 24 мг/сут (табл. 2). После достижения дозы 8 мг/сут титрование целесообразно проводить медленнее, так как развитие полного лечебного эффекта может требовать нескольких недель. Рекомендуемая доза для поддерживающей терапии на ранней стадии составляет от 4 до 12 мг/сут, на развернутой или поздней стадиях заболевания доза может колебаться от 8 до 16 мг/сут [8, 20, 23].

Рационально принимать препарат примерно в одно и то же время суток, наиболее удобное для пациента.

Практический опыт показывает, что у пациентов с ранней стадией БП предпочтителен прием препарата в утренние часы. Время приема пищи может не учитываться.

Если ропинирол начинает принимать пациент, уже находящийся на лечении леводопой, доза последней может быть снижена, однако это не должно быть самоцелью. Снижение дозы леводопы, несомненно, показано при возникновении дофаминергических осложнений либо в тех случаях, когда она явно чрезмерна. Наш практический опыт показывает, что после назначения ропинирола больным, ранее принимавшим леводопу, ее дозу в течение первых 6 месяцев можно снизить более чем у половины больных, у больных с I–II стадиями – в среднем на 20%, а у больных с III–IV стадиями – на 10%. В то же время если у больных с I–II стадиями доза леводопы после первоначального снижения оставалась стабильной по крайней мере в течение 12 мес, то у больных с III–IV стадиями к концу года наблюдения для поддержания мобильности дозу леводопы пришлось вновь увеличить и она возвращалась к исходному уровню. Аналогичные результаты были ранее получены при наблюдении за больными, принимавшими прамипексол с немедленным высвобождением [5].

Следует подчеркнуть, что, если принимаемый пациентом АДР приносит ему ощутимую пользу, его не следует менять на другой, внешне «более привлекательный»

препарат. Замена имеет смысл, если ранее назначенный АДР в адекватных дозах неэффективен или вызывает неприемлемые побочные эффекты. В этих ситуациях возможны три схемы перехода с одного АДР на другой [4].

Исследования показали, что препарат ропинирола длительного высвобождения может быть как минимум столь же полезен в коррекции моторных или немоторных флуктуаций и дискинезий у больных БП, как и препараты АДР с немедленным высвобождением

Медленная схема предполагает постепенную отмену одного препарата и последующее титрование дозы второго препарата «с низкого старта». Промежуточная схема предполагает разумное наложение во времени постепенной отмены первого и титрования дозы второго препарата. Однако в последние годы чаще используют быструю схему замены препаратов, которая предполагает одномоментное переключение с одного препарата на эквивалентную дозу другого препарата. Привлекательность данной схемы определяется не только ее простотой, но и отсутствием опасности ослабления эффективности терапии и синдрома отмены АДР [26–28].

На практике выбор варианта определяется клинической ситуацией. Если замену АДР производят из-за его

Синдранол®

Ропинирол пролонгированного действия
2 мг, 4 мг, 8 мг №28

РЕКЛАМА SYN_M_1_17

ТОЧНОСТЬ И КОНТРОЛЬ НАДОЛГО

ПОМОЩЬ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА¹

¹ Синдранол® Инструкция по медицинскому применению.

Торговое название: Синдранол. МНН: ропинирол. ПОКАЗАНИЯ: Болезнь Паркинсона: 1) монотерапия ранних стадий заболевания у пациентов, нуждающихся в дофаминергической терапии, чтобы отсрочить назначение препаратов леводопы; 2) в качестве комбинированной терапии у пациентов, получающих препараты леводопы, в целях повышения эффективности леводопы, включая контроль флуктуаций терапевтического действия леводопы (феномен «включения-выключения») и эффекта «конца дозы» на фоне хронической терапии леводопы, а также в целях снижения суточной дозы леводопы. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность; почечная недостаточность тяжелой степени; нарушения функции печени; возраст до 18 лет; период грудного вскармливания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. С осторожностью назначают ропинирол пациентам с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы и с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: галлюцинации, сонливость, головокружение, гипотензия, тошнота, боли в животе, диспепсия, рвота, запор, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, психотические реакции, синдром импульсивных влечений, повышение либидо, обморок, нарушения функции печени.

РУ ЛП-003786

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СИНДРАНОЛ®

EGIS

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

недостаточной эффективности, то следует придерживаться быстрой замены по принципу эквивалентности доз, согласно которому 4 мг ропинирола (как с немедленным, так и с замедленным высвобождением) примерно соответствует по эффективности:

- 1 мг прамипексола,
- 3 мг ротигоина,
- 10 мг бромокриптина,
- 100 мг пирибедила (каждая из этих доз примерно соответствует эффекту 100 мг леводопы) [27, 28].

Вместе с тем следует учитывать, что отдельные пациенты могут быть более или менее чувствительны к тем или другим препаратам. В силу этого при замене препарата между врачом и пациентом должна существовать возможность обратной связи. Только если замена агонистов проводится из-за плохой переносимости ранее принимаемого препарата, то при переключении новый препарат следует обязательно назначить в дозе ниже эквива-

лентной. Роль формы с замедленным высвобождением ропинирола в поддержании долгосрочной реакции требует специального изучения.

Главная цель применения АДР на ранней стадии – отсрочить назначение леводопы на месяцы и годы или замедлить эскалацию ее дозы, снизив потребность в ней

Таким образом, возможность приема препарата один раз в день – главное преимущество формы ропинирола с длительным высвобождением (Синдранол). Появление такой формы делает лечение БП более удобным и доступным для пациентов, повышает их приверженность к терапии, расширяет возможности индивидуализации терапии, обеспечивает круглосуточный контроль симптомов заболевания [14, 18, 20, 24].



ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999.
2. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. *РМЖ*, 2000, 15-16: 643-46.
3. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цередсонном Б. и др. Влияние дофаминергической терапии на нейропсихологические функции у больных болезнью Паркинсона. *Неврологич. журн.*, 2004, 3: 31-7.
4. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2016.
5. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсонном Б. Эффективность прамипексола при болезни Паркинсона (по данным открытого 12-месячного исследования). *Фарматека*, 2007, 1: 28-34.
6. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона. *Пробл. стандартизац. в здравоохр.*, 2005, 3: 74-166.
7. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В. и др. Эффективность и переносимость прамипексола при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологич. журн.*, 2004, 3: 25-30.
8. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, et al. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 2009, 8: 929-937.
9. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rolfe KA et al. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 2011. doi:10.1111/j.1468-1331.
10. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.*, 2001, 23: 1296-1310.
11. Grosset K, Needleman F, Macphee G, Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: A clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord*, 2004, 19(11): 1370-1374.
12. Grosset KA, Reid JL, Grosset D. G. Medicine-taking behavior: Implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2008, 20: 1397-404.
13. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord*, 2007, 22: 2409-2417.
14. Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2004, 19(5): 513-517.
15. Lyons KE, Pahwa R. An Open-Label Conversion Study of Pramipexole to Ropinirole Prolonged Release in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2009, 24: 2121-2127.
16. Nutt JG, Carter JH, Woodward WR. Long-duration response to levodopa. *Neurology*, 1995, 45: 1613-1616.
17. Nutt JG, Carter JH, Van Houten L, et al. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Ann. Neurol.*, 1997, 42: 349-355.
18. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA. Ropinirole 24-hour prolonged release: Randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*, 2007, 68: 1108-1115.
19. Poceta JS, Parsons L, Engelland S. Circadian rhythm of CSF monoamines and hypocretin-1 in restless legs syndrome and Parkinson's disease. *Sleep Medicine*, 2009, 10: 129-133.
20. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342: 1484-1491.
21. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord*, 2006, 21: 1844-1850.
22. Sethi KD, O'Brien CF, Hammerstad JP et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson disease: A 12-month experience. *Arch Neurol*, 1998, 55: 1211-1216.
23. Schapira AH, Olanow CW. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2008, 64(Suppl 2): S47-S55.
24. Stocchi F, Hersh BP, Scott BL et al. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Current Medical Research and Opinion*, 2008, 24: 2883-2895.
25. Stocchi F, Giorgi L, Hunter B et al. PREPARED: Comparison of Prolonged and Immediate Release Ropinirole in Advanced Parkinson's Disease. *Movement disorders*, 2011. DOI: 10.1002/mds.23498.
26. Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, Issue 7. Art. No.: CD007166. DOI: 10.1002/14651858. CD007166. pub2.
27. Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine agonists in Parkinson disease. *Clin. Ther.*, 2006, 28: 1-12.
28. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S et al. Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2010, 25: 2649-2685.
29. Tompson D, Vearer D. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: Results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clinical Therapeutics*, 2007, 29: 2654-2666.
30. Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 2010, 25: 858-866.
31. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*, 2010, 67: 589.
32. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Annals of Neurology*, 2003, 54: 93-101.

ФОКАЛЬНЫЕ ДИСТОНИИ:

НЕМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ И КОМОРБИДНОСТЬ

Дистония является распространенным экстрапирамидным заболеванием. Для нее характерны как моторные, так и немоторные проявления, к которым относятся боль, сенсорные нарушения, избыточная двигательная активность. Обсуждается вклад тревожных и депрессивных расстройств, нарушений сна в течение фокальной дистонии. Нередко именно немоторные проявления являются начальными симптомами дистонии. В ряде случаев немоторные проявления можно выделить в самостоятельные заболевания, которые сопутствуют дистоническому гиперкинезу и способствуют ухудшению качества жизни таких больных. Лечение немоторных симптомов позволит повысить эффективность терапии дистонии, а также повлиять на течение заболевания.

Ключевые слова: дистония, немоторные симптомы, коморбидность, лечение.

V.A. TOLMACHYOVA, PhD in medicine, Sechenov First Moscow State Medical University
FOCAL DYSTONIAS: NON-MOTOR SYMPTOMS AND COMORBIDITIES

Dystonia is a common extrapyramidal disease. It is characterized by both motor and non-motor manifestations, which include pain, sensory disorders and excessive physical activity. The contribution of disturbing and depressed disorders, sleep disorders during the focal dystonia has been discussed. It is often the non-motor manifestations that are the initial symptoms of dystonia. In some cases, unmotorized manifestations can be isolated diseases that accompany dystonic hyperkineses and contribute to the deterioration of the quality of life of such patients. Treatment of nonmotor symptoms will improve the effectiveness of dystonia therapy as well as affect the course of the disease.

Keywords: Dystonia, nonmotor symptoms, comorbidity, treatment.

Дистония – третье по частоте заболевание среди экстрапирамидных расстройств после эссенциального тремора и болезни Паркинсона [1]. Точная распространенность дистоний остается неизвестной, и встречается она значительно чаще, чем диагностируется в популяции [2].

Дистония представляет собой двигательное расстройство, характеризующееся насильственным, произвольным сокращением мышц, приводящим к скручивающим движениям и формированию патологической позы [3]. Это наиболее часто встречающееся определение дистонии, хотя с учетом многоликости ее клинических проявлений его нельзя назвать исчерпывающим. Например, встречаются пациенты со спастической кривошеей без ротации или наклона головы.

Для дистонии характерна динамичность, под которой понимают способность к трансформации, усилению, ослаблению или прекращению гиперкинеза под влиянием разнообразных эндогенных и экзогенных факторов [4]. Динамичность связана непосредственно с движением, позой, наличием корригирующих жестов, парадоксальных кинезий и ремиссий, переходом одних форм дистонии в другие, а также эмоциональным и функциональным состоянием человека. Диагностика причин и механизмов дистонии возможна только на основании анализа клинической картины [3].

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСТОНИИ

Существуют различные классификации дистонии, которые основаны на этиологии, возрасте начала заболевания (раннее, позднее начало), вовлеченности определенных частей тела и распространенности (фокальная,

сегментарная, мультифокальная, гемидистония, генерализованная дистония). Дистония рассматривается как первичная, если этиология ее неизвестна и гиперкинез является единственным проявлением болезни. Такая дистония выявляется в 70–80% случаев. Вторичная дистония – проявление другого заболевания или поражения нервной системы и, как правило, сопровождается дополнительной неврологической симптоматикой (зрительными, мозжечковыми, когнитивными нарушениями и т. д.).

К первичным дистониям относятся и генетические формы. Классификация генетических форм создана Организацией генома человека (HUGO). В современной номенклатуре выявлен 21 вариант (DYT1-DYT21) генетически обусловленных дистоний. В их число входят как чистые (проявляющиеся изолированно дистонией), так и смешанные формы, такие как дистония плюс паркинсонизм или миоклонус и пароксизмальные дискинезии с дистонией. К чистым формам, то есть проявляющимся изолированно дистонией, относятся DYT1, DYT2, DYT4, DYT6, DYT7, DYT13, DYT17 и DYT 21. В большинстве случаев генетические формы имеют аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью. В одной семье у носителей гена могут как отсутствовать проявления дистонии, так и наблюдаться различные формы, например цервикальная дистония, а также блефароспазм и др.

НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСТОНИИ

Нередко начальными симптомами у пациентов с первичной дистонией могут быть именно немоторные проявления, например чувство инородного тела в глазах при блефароспазме или ощущение стягивания в мышцах шеи, которые могут проявляться задолго до развития гиперки-

неза. Эти симптомы в дальнейшем не исчезают, а продолжают сопровождать двигательные нарушения.

В последнее время интерес к так называемым немоторным проявлениям дистонии возрастает. Тесное сосуществование нередко не позволяет разграничить, являются ли эти проявления самостоятельными симптомами дистонии, или же они развиваются вследствие гиперкинеза.

ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Еще С.Н. Давиденков при описании пациентов с дистониями обращал внимание на «значительную невротичность этих больных... когда несильные ...болевые импульсы в состоянии привести к появлению непропорционально значительных расстройств» [5]. Проведено большое количество исследований по оценке нейropsychиатрических изменений при первичной дистонии. Накапливается все больше данных о сосуществовании депрессии и тревожных расстройств, обусловленном кортико-лимбостриарной дисфункцией при первичной дистонии [6].

Так, показано, что у женщин с цервикальной дистонией психические расстройства встречаются чаще, чем у женщин, страдающих алопецией, что позволяет рассматривать их как немоторные проявления дистонии, а не следствие двигательного дефекта [7].

Депрессивные расстройства часто отмечаются у пациентов с цервикальной дистонией, блефароспазмом, ларингеальной дистонией и дистонией руки, чем в популяции [7–9]. При этом тяжесть депрессивных расстройств не зависит от тяжести дистонического гиперкинеза, позволяя предположить их первичный характер. С другой стороны, улучшение эмоционального фона после успешного лечения дистонии подтверждает вклад двигательных расстройств и боли в развитие депрессии [10, 11].

Высокая частота тревожных заболеваний, включая обсессивно-компульсивные расстройства и социальную фобию у пациентов с фокальной дистонией, отмечена во многих исследованиях [12–16]. Так, в одном из исследований из 89 пациентов с фокальной дистонией 57,3% страдали различными психиатрическими заболеваниями, которые сформировались в среднем за $18,4 \pm 13,9$ года до начала дистонии [17]. В исследовании, проведенном Neiman с соавт. в 2004 г., у носителей DYT1-мутации выявлен повышенный риск развития рекуррентного большого депрессивного расстройства, при этом вероятность его развития не была связана с тяжестью дистонического гиперкинеза [18]. В этом же исследовании не получено данных за повышенный риск развития тревожных расстройств у носителей гена DYT1.

Большинство работ по изучению тревожных, обсессивно-компульсивных, фобических расстройств имеет методологические неточности. В целом взаимосвязь дистонии и психических отклонений недостаточно изучена и требует дальнейших исследований.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Когнитивные нарушения могут возникать у пациентов с дистоническими гиперкинезами вследствие поражения

базальных ганглиев. В отдельных исследованиях обнаруживается дефицит внимания у пациентов с цервикальной дистонией в сравнении со здоровыми пациентами [19]. После лечения ботулиническим токсином показатели внимания улучшались, что может свидетельствовать о вторичном характере этих расстройств, обусловленных дистоническим спазмом мышц [19]. Не исключено, что такие немоторные проявления дистонии, как боль и депрессия, также способствуют формированию дефицита внимания. В исследованиях, проведенных Vidailhet и Pillon у пациентов с первично генерализованной дистонией, не обнаружено когнитивного дефицита в сравнении с группой контроля [20, 21]. В другом исследовании у пациентов с носителем гена DYT1 (как манифестирующий, так и неманифестирующий) также не обнаружено изменений когнитивных функций [22].

РАССТРОЙСТВА СНА

Жалобы на нарушение сна часто встречаются у пациентов с дистонией. Этот симптом также требует детального рассмотрения в связи с его влиянием на общее самочувствие и, как следствие, на выраженность симптомов. У пациентов с блефароспазмом и оромандибулярной дистонией установлены снижение эффективности сна и представленности фазы быстрого сна, увеличение количества пробуждений, которые зависели от тяжести заболевания [23, 24]. Количественный анализ насильственных движений продемонстрировал уменьшение патологической мышечной активности по мере перехода из состояния бодрствования в фазу медленного и затем быстрого сна. Однако полного исчезновения насильственных движений не происходит, регистрируемые импульсы постепенно нарастают к моменту пробуждения [24].

У пациентов с фокальной дистонией также было выявлено ухудшение показателей по Питсбургскому опроснику сна (Pittsburgh Sleep Quality Index) по сравнению с контрольной группой, которое не зависело от тяжести дистонии, но коррелировала с тяжестью депрессивных расстройств, что позволяет предположить вторичный характер нарушений сна [25]. При этом повышенной дневной сонливости (в сравнении со здоровыми пациентами) не обнаружено [25, 26]. По данным Trotti et al., получены противоположные результаты, хотя увеличение дневной сонливости может быть связано с влиянием антихолинергических препаратов [27].

В недавно проведенном крупном исследовании 221 пациента с цервикальной дистонией и блефароспазмом нарушение качества сна выявлено у 44 и 46% соответственно (в группе здоровых пациентов – у 20%); оценка проводилась по Питсбургскому опроснику сна [26]. В этом исследовании не было выявлено зависимости с тяжестью дистонии (шкалы TWSTRS и Jancovic), пациенты также не отметили улучшения сна после проведенного лечения ботулиническим токсином. Отмечена зависимость инсомнии от наличия депрессивных расстройств и синдрома беспокойных ног. Риск возникновения нарушений сна увеличивают женский пол и наличие бруксизма.

Приблизительно 28% пациентов в каждой группе принимали антидепрессанты, снотворные и анальгетические препараты, которые также могли оказывать влияние на результаты. В исследовании, проведенном J. Yang у пациентов с цервикальной дистонией, качество сна хуже, чем у пациентов с блефароспазмом [28].

В целом распространенность нарушений сна у пациентов с фокальными формами дистонии колеблется между 40 и 70% [29, 30].

Примечательно, что нарушение качества сна больше ассоциировано с депрессивными симптомами, чем с выраженностью моторных симптомов. Во время полисомнографического исследования сна выявлено снижение частоты и продолжительности дистонических движений. После введения ботулинического токсина, несмотря на значительное улучшение моторных функций, качество сна не улучшалось. Результаты исследований указывают на снижение качества сна у пациентов с фокальной дистонией, тем не менее причины этих нарушений остаются малопонятными. Описанные нарушения сна являются неспецифичными и могут быть обнаружены при многих других заболеваниях нервной системы.

Обсуждается несколько гипотез возникновения нарушений сна при фокальных дистониях.

Первое предположение основано на том, что в основе этих нарушений лежит та же дисфункция в работе мозга, которая приводит к формированию дистонии. Патопфизиология дистоний до конца не понятна, но можно предположить, что ядром заболевания является сбой работы областей мозга, ассоциированных с движением, таких как базальные ганглии. Драматический эффект использования Леводопы в дофа-чувствительных дистониях указывает на вовлечение допаминергических систем как минимум в нескольких формах дистонии. Еще одно подтверждение гипотезы вовлечения этих систем основано на формировании «тардивных дистоний», которые возникают как результат побочной реакции на антидопаминергическую терапию и клинически напоминают первичную дистонию. Исследование, проведенное Dauvilliers, также подтверждает потенциальную роль дофамина в формировании бессонницы [29]. Тем не менее данных, доказывающих эту гипотезу, недостаточно. Требуются дальнейшие научные работы в этом направлении.

Согласно второй гипотезе, причиной нарушений сна могут быть побочные действия препаратов, которые принимают пациенты с фокальными дистониями. В представленных исследованиях больные с цервикальной дистонией получали в основном лечение ботулиническим токсином, который является препаратом первой линии при этом заболевании. Ботулинический токсин, как известно, не вызывает нарушения сна. Однако подавляющая часть пациентов, кроме этого, получает лечение другими лекарственными препаратами. Так, Eichenseer в исследовании 54 пациентов с цервикальной дистонией отметил использование следующих лекарственных средств: у 35% – бензодиазепины, у 20% – антидепрессанты, у 7% – баклофен, у 4% – антихолинергические препараты [30]. Бензодиазепины и агонисты бензодиазепиновых рецепторов исполь-

зуются для лечения коротких эпизодов нарушения сна [31]. Известно, что бензодиазепины угнетают фазу медленного сна и потенциально могут вызвать утреннюю сонливость, седацию и усиление инсомнии после прекращения их приема [32], и соответственно, быть ответственными за снижение качества сна у части пациентов. Большинство антидепрессантов, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, снижают фазу быстрого сна, также есть данные о нарушении продолжительности сна у пациентов с дистонией при использовании этой группы препаратов [33]. Таким образом, нельзя исключить побочное действие лекарственных препаратов на качество сна у пациентов с фокальными формами дистонии.

Третья гипотеза строится на том, что нарушения сна вызваны дистоническими движениями и ассоциированы с болью. Однако данные исследований говорят против предположения, что гиперкинезы приводят к инсомнии. Во-первых, тяжесть дистонии не коррелирует с жалобами на сон [25–27]. Во-вторых, согласно данным Eichenseer, качество сна после введения ботулинического токсина не улучшается, несмотря на значимое улучшение со стороны двигательной функции [30]. В-третьих, в нескольких исследованиях продемонстрировано, что частота и продолжительность патологических движений значительно снижается во время сна [34–36]. Этот феномен представляется крайне интересным, но, к сожалению, малопонятным. Возможно, он мог бы быть информативным в отношении изучения патофизиологии и разработки новых подходов в лечении. Данные этих исследований можно расценивать как показатель нормального функционирования нисходящего моторного ингибирования во время сна или положительное влияние сна на регионы мозга, которые вызывают патологическую мышечную гиперактивность. С другой стороны, Lobbzoo [35] выявил, что гиперкинезы заметно уменьшаются при положении пациента лежа на спине и без намерения уснуть. Это дает основания предполагать, что уменьшение патологических движений может быть ассоциировано с позицией на спине в большей степени, чем связано собственно со сном. Также есть данные, что в группе пациентов с дистонией чаще встречается синдром беспокойных ног, чем в группе контроля [26], соответственно, нарушения сна также могут быть обусловлены именно этим синдромом.

И наконец, четвертая гипотеза объяснения нарушений сна – эмоциональные расстройства. Недавнее исследование по оценке качества жизни у 70 пациентов с цервикальной дистонией показало, что 47% из них испытывает депрессию и чувство раздражения, 33% – одиночество или изоляцию, 73% предъявляют жалобы на ощущение неловкости при общении с другими людьми в связи с гиперкинезами [37]. Еще в двух исследованиях обнаружено, что данные Питсбургского опросника качества сна позитивно коррелируют со шкалой Бэка у пациентов с фокальной дистонией [25, 26]. Можно предположить, что депрессивные симптомы ассоциированы с нарушением сна у пациентов с цервикальной дистонией, патофизиологические же механизмы требуют дальнейших исследований.

Необходимо изучение нарушений сна у пациентов с фокальной дистонией на более высоком качественном уровне. Во-первых, использование опросников и полисомнографии для оценки сна нуждается в анализе с более строгими критериями по качеству выборки, на «чистом» фоне без влияния лекарственных препаратов, а также в сравнении с сопоставимой по возрасту и полу группой здоровых лиц. Необходимо выяснить, существует ли соответствие результатов опросников сна при дистонии и результатов полисомнографии, оценивающей продолжительность и структуру сна. Во-вторых, гипотезы, касающиеся причин нарушений сна, нуждаются в дальнейшей проверке. Роль нарушений со стороны центральной нервной системы, собственно гиперкинезов, боли и психологических факторов как факторов, вызывающих инсомнию, неясна. В-третьих, нарушение сна нуждается в лечении. По предварительным данным, использование ботулинического токсина незначительно влияет на улучшение сна, но необходимо более тщательно оценить эффективность такого лечения в отношении инсомнических расстройств. При отсутствии улучшения сна в результате применения ботулинотерапии использование стандартной терапии, например когнитивно-поведенческой, при необходимости возможно адаптировать для пациентов с дистонией. Это следует из предположения, что когнитивно-поведенческая терапия эффективна у пациентов с инсомнией и коморбидными заболеваниями, следовательно, можно предположить, что такое лечение поможет улучшить сон у пациентов с дистонией. Кроме того, ее можно использовать как альтернативный психологический метод лечения немоторных симптомов у пациентов с дистониями.

СЕНСОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ И БОЛЬ

Еще одним немоторным симптомом, широко представленным у пациентов с первичной дистонией, являются сенсорные нарушения. К ним относятся неприятные тянущие ощущения в мышцах шеи, которые появляются задолго до развития моторных нарушений, чувство воспаления и раздражения глаз, предшествующее развитию блефароспазма, раздражение в горле до проявления спастической дисфонии [38]. Нередко пациенты объясняют патологические движения попыткой избавиться от ощущения дискомфорта [39, 40]. Использование корректирующего жеста позволяет ослабить проявление гиперкинеза или на короткое время полностью его прекратить.

Наличие жестов-антагонистов указывает на вовлечение в патологический процесс сенсорных афферентных систем. При цервикальной дистонии они обнаруживаются у 70% пациентов, более низкая частота наблюдается при других формах дистонии [41–47].

Электрофизиологические исследования продемонстрировали, что жесты-антагонисты изменяют электромиографические показатели, нередко это происходит еще до непосредственного прикосновения к коже [48]. Патофизиология этого феномена остается неясна, очевидна роль нарушенной сенсомоторной интеграции.

Болевые ощущения также относят к немоторным проявлениям дистонии. Нередко именно с них и начинается

заболевание задолго до проявления моторных симптомов. Так, боль у пациентов с цервикальной дистонией встречается в 70% случаев и достигает 30% при фокальной дистонии руки и «писчем спазме» [49, 50]. Крайне мало работ, посвященных сочетанию фокальной дистонии и головных болей. Известно, что около 60% пациентов с цервикальной дистонией страдают головными болями различного типа. Боль чаще локализована в затылочной и шейно-затылочной областях [51].

Учитывая значимость болевого синдрома как фактора, ухудшающего течение основного заболевания, а также его связь с депрессивными расстройствами, требуется проведение дальнейших исследований, изучающих взаимоотношения между симптомами, и, соответственно, разработки стратегии лечения.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Влияние немоторных симптомов на качество жизни при первичной дистонии было оценено во многих исследованиях. В основном использовался опросник SF-36 (short form-36) и Cervical Dystonia Impact Profile-58 [52–56]. Показано значимое влияние боли, депрессии и тревоги на качество жизни [49, 50, 57, 58]. Отмечено, что у пациентов с цервикальной дистонией этот показатель хуже, чем у пациентов с блефароспазмом и «писчим спазмом» [49, 56, 59]. Значительно снижает качество жизни и синдром хронической усталости, при этом степень усталости от умеренной до тяжелой предьявляют до 50% больных даже при коррекции депрессивных расстройств и нарушений сна [60]. В одном из недавно проведенных исследований [61] авторы оценивали благополучие интимной сферы как важного аспекта психологического здоровья. В этом исследовании выявлены более выраженные нарушения у пациентов с фокальной дистонией, чем у здоровых людей и пациентов, страдающих гемифациальным спазмом. Среди причин сексуальной дисфункции обсуждается роль повреждения кортико-стриато-таламо-кортикальных путей; подчеркивается необходимость адекватной психологической поддержки таких пациентов, что будет способствовать улучшению их качества жизни.

ЛЕЧЕНИЕ

Вопрос лечения немоторных проявлений дистонии остается открытым. Двойных слепых исследований влияния пероральных медикаментов на эти симптомы не проводилось. Ряд лекарственных препаратов, влияющих на некоторые проявления дистонии или сопутствующие заболевания, например нейролептики или антидепрессанты из группы селективных ингибиторов серотонина, могут ухудшать течение дистонии [62].

Очевидно, комплексная оценка пациента, страдающего дистонией, позволит достичь максимального результата при использовании мультимодального подхода, направленного на коррекцию не только непосредственно гиперкинеза, но и сопутствующих заболеваний.

К препарату первого ряда, используемому для лечения фокальных дистоний, относится ботулинический токсин. Многочисленные исследования (уровень доказательности А) подтверждают его высокую эффективность в лечении не только моторных проявлений. Использование ботулинотерапии позволяет воздействовать на ряд симптомов, которые в конечном счете приводят к улучшению качества жизни пациентов. Снижение боли после ботулинического токсина оказывает влияние практически на все немоторные проявления, сопровождающие дистонию. В течение уже 10 лет в России используется для лечения фокальных дистоний ботулинический токсин второго поколения Ксеомин, который отличается высокой степенью очистки от комплекс-образующих белков, что позволяет его считать препаратом с самой низкой иммуногенностью. Это дает возможность использовать гибкий интервал введения при необходимости, а также вводить большие дозы без опасения развития аллергических реакций. Несомненным преимуществом Ксеомина является удобный температурный режим хранения, позволяющий хранить его при комнатной температуре. Препарат выпускается в дозировках 50 и 100 ЕД, обеспечивая возможность использования более точных дозировок.

Весьма перспективным направлением лечения таких немоторных симптомов, как боль, тревожные и депрессивные расстройства, является когнитивно-поведенческая терапия. Особенно это актуально в связи с ограничениями (из-за возможных побочных эффектов) в выборе лекар-

ственных препаратов. Этот метод психотерапии используется в лечении психических, неврологических, а в последнее время и терапевтических заболеваний и имеет достаточную базу доказательной эффективности. Важно, что для лечения депрессии, тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств когнитивно-поведенческая терапия имеет уровень рекомендации А [63, 64]. Целью когнитивно-поведенческой терапии является научить пациента адекватно относиться к своим ощущениям, дать представление о сути заболевания, комплексности подхода к лечению и активном участии самого больного в изменении сложившихся поведенческих стереотипов. Впервые этот вид терапии был применен А. Беком для пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами. Позднее выявлена высокая эффективность когнитивно-поведенческой терапии для лечения хронических болевых синдромов. Использование этого метода для лечения как немоторных проявлений дистонии, так и вторичных симптомов моторных проявлений позволит значительно повысить эффективность терапии.

Таким образом, немоторные проявления первичной дистонии широко представлены в клинической картине этих заболеваний и имеют патофизиологическую основу, в определенной степени сходную с возникновением моторных симптомов. Негативное влияние немоторных симптомов на качество жизни, а возможно, и течение заболевания демонстрирует важность их оценки для комплексного подхода в лечении пациентов с дистонией и диктует необходимость дальнейших исследований. MC



Я УНИКАЛЕН

КАЖДЫЙ ПАЦИЕНТ С ДИСТОНИЕЙ

НУЖДАЕТСЯ В ИНДИВИДУАЛЬНОМ
ПОДХОДЕ

Ксеомин
Ботулинический токсин типа А
ДОСТИЖЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЦЕЛИ

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

ЛИТЕРАТУРА

- Hertenstein E, Tang NK, Bernstein CJ, Nissen C, Underwood MR, Sandhu HK. Sleep in patients with primary dystonia: a systematic review on the state of research and perspectives. *Sleep Med Rev*, 2016 Apr, 26: 95-107.
- Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2012 Dec, 27(14): 1789-96.
- Albanese A, Asmus F, Bhatia K et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *European Journal of Neurology*, 2011, 18: 5-18.
- Голубев В.Л., 1991; Орлова О.Р. Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2000. 300 с.
- Давиденков С.Н. Клинические лекции по нервным болезням. Выпуск второй. Медгиз. Ленинградское отделение. 1956. С. 56.
- Stefurak T, Mikulis D, Mayberg H, Lang AE, Hevenor S, Pahapill P et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: a functional MRI case study. *Mov Disord*, 2003, 18: 1508-16.
- Gundel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ladwig KH, Jacobi F, et al. High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study. *J Nerv Ment Dis*, 2003, 191: 465-73.
- Lencer R, Steinlechner S, Stahlberg J, Rehling H, Orth M, Baeumer T et al. Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80: 1176-9.
- Voon V, Butler TR, Ekanayake V, Gallea C, Ameli R, Murphy DL, et al. Psychiatric symptoms associated with focal hand dystonia. *Mov Disord*, 2010, 25: 2249-52.
- Skogseid IM, Malt UF, Roislien J, Kerty E. Determinants and status of quality of life after long-term botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Eur J Neurol*, 2007, 14: 1129-37.
- Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, Kupsch A, Trottenberg T, Poewe W et al. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Mov Disord*, 2008, 23: 131-4.
- Bihari K, Hill JL, Murphy DL. Obsessive-compulsive characteristics in patients with idiopathic spasmodic torticollis. *Psychiatry Res*, 1992a, 42: 267-72.
- Broocks A, Thiel A, Angerstein D, Dressler D. Higher prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. *Am J Psychiatry*, 1998, 155: 555-7.
- Wenzel T, Schnider P, Wimmer A, Steinhoff N, Moraru E, Auff E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic torticollis. *J Psychosom Res*, 1998, 44: 687-90.
- Cavallaro R, Galardi G, Cavallini MC, Henin M, Amodio S, Bellodi L, et al. Obsessive compulsive disorder among idiopathic focal dystonia patients: an epidemiological and family study. *Biol Psychiatry*, 2002, 52: 356-61.
- Moraru E, Schnider P, Wimmer A, Wenzel T, Birner P, Griengl H, et al. Relation between depression and anxiety in dystonic patients: implications for clinical management. *Depress Anxiety*, 2002, 16: 100-3.
- Fabbri G, Berardelli I, Moretti G, Pasquini M, Bloise M, Colosimo C, et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. *Mov Disord*, 2010, 25: 459-65.
- Heiman GA, Ottman R, Saunders-Pullman RJ, Ozelius LJ, Risch NJ, Bressman SB. Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers. *Neurology*, 2004, 63: 631-7.
- Allam N, Frank JE, Pereira C, Tomaz C. Sustained attention in cranial dystonia patients treated with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand*, 2007, 116: 196-200.
- Vidalhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med*, 2005, 352: 459-67.
- Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, Vittini P, Pelissolo A, Cottencin O et al. Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation. *Neurology*, 2006, 66: 1556-8.
- Anca MH, Zaccari TF, Badarna S, Lozano AM, Lang AE, Giladi N. Natural history of Oppenheim's dystonia (DYT1) in Israel. *J Child Neurol*, 2003, 18: 325-30.
- Silvestri R, De Domenico P, Di Rosa AE, Bramanti P, Serra S, Di Perri R. The effect of nocturnal physiological sleep on various movement disorders. *Mov Disord*, 1990, 5: 8-14.
- Sforza E, Montagna P, Defazio G, Lugaresi E. Sleep and cranial dystonia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991, 79: 166-9.
- Avanzino L, Martino D, Marchese R, Aniello MS, Minafra B, Superbo M, et al. Quality of sleep in primary focal dystonia: a case-control study. *Eur J Neurol*, 2010, 17: 576-81.
- Paus S, Gross J, Moll-Muller M, Hentschel F, Spottke A, Wabbel B, et al. Impaired sleep quality and restless legs syndrome in idiopathic focal dystonia: a controlled study. *J Neurol*, 2011, 258: 1835-40.
- Trotti LM, Esper CD, Feustel PJ, Bliwies DL, Factor SA. Excessive daytime sleepiness in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15: 784-6.
- Yang J, Shao N, Song W et al. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain Behav*, 2017, 7.
- Dauvilliers Y, Tafti M. Catechol-O-methyltransferase, dopamine, and sleep-wake regulation. *Sleep Med Rev*, 2014 Aug, 22: 47-53.
- Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Park Relat Disord*, 2014, 20: 405-8.
- Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med*, 2007, 22: 1335-50.
- Kales A, Kales JD. Sleep laboratory studies of hypnotic drugs: efficacy and withdrawal effects. *J Clin Psychopharmacol*, 1983, 3: 140-50.
- Wilson SJ, Nutt DJ. SSRIs and sleep in man. In: *Sleep and sleep disorders*. New York City: Springer, 2006: 269-73.
- Sforza E, Montagna P, Defazio G, Lugaresi E. Sleep and cranial dystonia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991, 79: 166-9.
- Lobbzeo F, Thu Thon M, Remillard G, Montplaisir JY, Lavigne GJ. Relationship between sleep, neck muscle activity, and pain in cervical dystonia. *Can J Neurol Sci*, 1996, 23: 285-90.
- Feige B, Voderholzer U, Riemann D, Hohagen F, Berger M. Independent sleep EEG slow-wave and spindle band dynamics associated with 4 weeks of continuous application of short-half-life hypnotics in healthy subjects. *Clin Neurophysiol*, 1999, 110: 1965-74.
- Werle RW, Takeda SYM, Zonta MB, Guimaraes ATB, Teive HAG. The physical, social and emotional aspects are the most affected in the quality of life of the patients with cervical dystonia. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72: 405-10.
- Ghika J, Regli F, Growdon JH. Sensory symptoms in cranial dystonia: a potential role in the etiology? *J Neurol Sci*, 1993, 116: 142-7.
- Martino D, Defazio G, Alessio G, Abbruzzese G, Giralda P, Tinazzi M, et al. Relationship between eye symptoms and blepharospasm: a multicenter case-control study. *Mov Disord*, 2005, 20: 1564-70.
- Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain*, 2007, 130(Pt 5): 1183-93.
- Yoshida K, Kaji R, Kubori T, Kohara N, Iizuka T, Kimura J. Muscle afferent block for the treatment of oromandibular dystonia. *Mov Disord*, 1998, 13: 699-705.
- Wissel J, Muller J, Ebersbach G, Poewe W. Trick maneuvers in cervical dystonia: investigation of movement- and touch-related changes in myographic activity. *Mov Disord*, 1999, 14: 994-9.
- Masuhr F, Wissel J, Muller J, Scholz U, Poewe W. Quantification of sensory trick impact on tremor amplitude and frequency in 60 patients with head tremor. *Mov Disord*, 2000, 15: 960-4.
- Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, Erbguth F, Leenders KL. Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann Neurol*, 2000, 47: 322-8.
- Muller J, Wissel J, Masuhr F, Ebersbach G, Wenning GK, Poewe W. Clinical characteristics of the geste antagoniste in cervical dystonia. *J Neurol*, 2001, 248: 478-82.
- Lo SE, Gelb M, Frucht SJ. Geste antagonistes in idiopathic lower cranial dystonia. *Mov Disord*, 2007, 22: 1012-7.
- Schramm A, Classen J, Reiners K, Naumann M. Characteristics of sensory trick-like manoeuvres in jaw-opening dystonia. *Mov Disord*, 2007, 22: 430-3.
- Tang JK, Mahant N, Cunic D, Chen R, Moro E, Lang AE, et al. Changes in cortical and pallidal oscillatory activity during the execution of a sensory trick in patients with cervical dystonia. *Exp Neurol*, 2007, 204: 845-8.
- Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, Dragasevic N, Petrovic I, Tepavcevic DK, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111: 161-4.
- Tepavcevic DK, Svetel M, Pekmezovic T, Petrovic I, Kostic VS. Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24): validation and cross-cultural adaptation in Serbian patients. *Coll Antropol*, 2009, 33: 1185-9.
- Bezerra ME, Rocha-Filho PA. Headache. Headache Attributed to Craniocervical Dystonia. *A Little Known Headache*, 2017 Feb, 57(2): 336-343.
- Gudex CM, Hawthorne MR, Butler AG, Duffey P. Effect of dystonia and botulinum toxin treatment on health-related quality of life. *Mov Disord*, 1998, 13: 941-6.
- Lindeboom R, Brans JW, Aramideh M, Speelman HD, De Haan RJ. Treatment of cervical dystonia: a comparison of measures for outcome assessment. *Mov Disord*, 1998, 13: 706-12.
- Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner T. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72: 608-14.
- Muller J, Kemmler G, Wissel J, Schneider A, Voller B, Grossmann J et al. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. *J Neurol*, 2002, 249: 842-6.
- Cano SJ, Hobart JC, Edwards M, Fitzpatrick R, Bhatia K, Thompson AJ, et al. CDIP-58 can measure the impact of botulinum toxin treatment in cervical dystonia. *Neurology*, 2006, 67: 2230-2.
- Page D, Butler A, Jahanshahi M. Quality of life in focal, segmental, and generalized dystonia. *Mov Disord*, 2007, 22: 341-7.
- Zhang SS, Fang DF, Hu XH, Burgunder JM, Chen XP, Zhang YW, et al. Clinical feature and DYT1 mutation screening in primary dystonia patients from South-West China. *Eur J Neurol*, 2010, 17: 846-51.
- Soeder A, Kluger BM, Okun MS, Garvan CW, Soeder T, Jacobson CE et al. Mood and energy determinants of quality of life in dystonia. *J Neurol*, 2009, 256: 996-1001.
- Wagle Shukla A, Brown R, Heese K, Jones J, Rodriguez RL, Malaty IM, Okun MS, Kluger BM. High rates of fatigue and sleep disturbances in dystonia. *Int J Neurosci*, 2016 Oct, 126(10): 928-35.
- Perozzo P, Salatino A, Cerrato P, Ricci R. Sexual well-being in patients with blepharospasm, spasmodic torticollis, and hemifacial spasm: a pilot study. *Front Psychol*, 7: 1492.
- Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother*, 1998, 32: 692-8.
- Beck JS. Cognitive Behavior Therapy: Basics and Beyond. 2nd ed. New York: The Guilford Press, 2011.
- Клиническое руководство по психическим расстройствам. Под ред. Д. Барлоу, 3-е изд. СПб.: Питер, 2008.

РОССИЙСКИЙ И МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ЯНУС-КИНАЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

В обзоре приводятся данные по применению единственного доступного в настоящее время представителя класса так называемых «малых молекул» ингибитора Янус-киназ тофацитиниба (ТОФА) при ревматоидном артрите (РА) в рамках клинических исследований и реальной практике. Обсуждено позиционирование ТОФА в стратегии терапии РА согласно российским и международным клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы Янус-киназ, «малые молекулы», стратегия лечения.

D.E. KARATEEV, MD, E.L. LUCHIKHINA, PhD in medicine, A.S. MISIYUK

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

RUSSIAN AND INTERNATIONAL EXPERIENCE IN THE APPLICATION OF THE JANUS-KINASES INHIBITOR IN RHEUMATOID ARTHRITIS

The survey provides data on the use of the only currently available representative of the so-called «small molecules» of the Janus-kinases Inhibitor - Tofacitinibe (TOFA) in rheumatoid arthritis (RA) in clinical research and real practice. The positioning of TOFA in the strategy of the RA therapy according to Russian and international clinical recommendations was discussed.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Janus-kinase inhibitors, «small molecules», treatment strategy.

Стратегия лечения ревматоидного артрита (РА) в настоящее время базируется на принципах «Лечения до достижения цели» («Treat to target») [1, 2], включающих раннюю активную терапию и тщательный контроль динамики активности болезни с соответствующим подбором терапии. Эта стратегия непосредственно не касается спектра используемых лекарственных средств, однако внедрение класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), сначала ингибиторов ФНО-альфа, затем биологических препаратов с иными механизмами действия, несомненно, способствовало успешному осуществлению стратегического подхода к лечению РА. Сочетание новой стратегии ведения больных с появлением ГИБП позволило поставить достижение ремиссии в качестве основной цели лечения при РА.

К сожалению, практика (теперь уже многолетняя) показала, что ГИБП не полностью решают вопрос лечения тяжелых форм РА и не лишены существенных недостатков. Так, эффективность ГИБП в клинической практике ниже, чем в рандомизированных клинических исследованиях [3]. Важным лимитирующим фактором является высокая стоимость биологических препаратов [4]. ГИБП требуют парентерального пути введения (подкожного или внутривенного), что связано с риском постинъекционных/постинфузионных реакций, а также удорожает и усложняет лечение. Для ГИБП характерен феномен «ускользания эффекта» [5], связанный, в частности, с тем, что при лечении большинством ГИБП (в первую очередь моноклональными антителами) наблюдается развитие вторичной резистентности в основном за счет выработки антител против препарата [6, 7].

Появление среди иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов нового класса так называемых «малых молекул», целенаправленно воздействующих

на внутриклеточные сигнальные пути, стало важным моментом в развитии подходов к лечению РА. Наиболее далеко продвинулась разработка группы ингибиторов Янус-киназ (JAK), которые ингибируют ключевые ферменты, тем самым прерывая внутриклеточные сигнальные пути, через которые осуществляется действие ряда цитокинов.

Янус-киназы были открыты в начале 1990-х гг. и названы в честь двуликого бога Януса (лат. Janus), римского бога дверей, который изображался всегда с двумя лицами. JAK – небольшие белковые молекулы (молекулярная масса 120–130 кДа), ассоциированные с цитоплазматическим участком трансмембранных рецепторов. В семейство Янус-киназ входит 4 типа киназ: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа-2 (TYK2). Гены, кодирующие четыре JAK, локализованы на трех разных хромосомах: первая открытая киназа из семейства JAK – тирозин киназа находится на хромосоме 19p13.2 совсем рядом с JAK3 (19h13.1), гены, кодирующие JAK1 и JAK2, на 1p31.3 и 9p24 соответственно [8].

Большая группа цитокиновых рецепторов типа I и II окружает рецепторы, которые связывают интерферон, многие интерлейкины (в первую очередь интерлейкин-6) и колониестимулирующий фактор роста. Эти цитокины используют одинаковый сигнальный механизм: сигнальный путь JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Этим классом рецепторов пользуются также такие факторы, как эритропоэтин, тромбопоэтин, гормон роста, пролактин и лептин. Другие цитокины, такие как фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, 8, трансформирующий фактор роста β и макрофагальный колониестимулирующий фактор, связываются с другими классами рецепторов и не используют сигнальный путь JAK-STAT

[10–12]. Четыре Янус-киназы селективно связаны с цито-плазматическими доменами различных цитокиновых рецепторов. JAK3 и TYK2 непосредственно важны при иммунном ответе. JAK1, JAK2 обладают важными функциями, такими как иммунная защита организма и участие в гемопоэзе, росте и развитии нервной системы. Удаление JAK1, 2 летально для организма мыши, удаление же JAK3 из организма мыши ведет к тяжелому комбинированному иммунодефициту (SCID), полное удаление TYK2 у мыши приводит к первичному иммунодефициту [10]. Таким образом, блокада JAK приводит к существенному подавлению ряда провоспалительных иммунных реакций.

Разработано несколько препаратов, ингибирующих JAK, которые находятся на разных стадиях клинических испытаний при РА, к ним относятся барицитиниб (разработка Incyte/Eli Lilly), децнеротиниб (Vertex Pharmaceuticals), филготиниб (Galapagos) [11, 12].

В настоящее время в клинической практике доступен единственный представитель ингибиторов Янус-киназ – препарат тофацитиниб (ТОФА). В России ТОФА зарегистрирован в 2013 г. (Яквинус®, «Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ», Германия, рег. удостоверение ЛП-002026 от 16.03.2013) для лечения среднетяжелого и тяжелого активного РА у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько синтетических базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП), включая метотрексат (МТ). ТОФА назначается внутрь в дозе 5 мг 2 раза в день, с возможностью при недостаточном ответе повышения дозы до 10 мг 2 раза в день, может назначаться как в сочетании с МТ, так и в монотерапии.

ДАННЫЕ МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

К настоящему времени проведено множество клинических исследований III-IV фаз при РА для оценки эффективности и безопасности терапии ТОФА при использовании препарата в разных клинических ситуациях, в разных схемах лечения и режимах дозирования (10 или 20 мг/сут).

В исследовании ORAL SOLO [12] приняли участие 610 больных с активным РА, имевших в анамнезе терапевтическую неудачу (недостаточный ответ или непереносимость) как минимум одного синтетического или биологического БПВП с отменой всех БПВП, исключая возможное продолжение терапии аминоксанолиновыми препаратами. Данное исследование показывает эффективность применения ТОФА в монотерапии. Критериями включения в отношении активности РА были: активный тяжелый и среднетяжелый РА с наличием таких неблагоприятных прогностических факторов, как ≥ 3 рентгенологических эрозий в кистях и стопах, либо положительные тесты на ревматоидный фактор или антицитруллиновые антитела, ≥ 6 болезненных и ≥ 6 припухших суставов, СОЭ > 28 мм/ч или СРБ > 7 мг/л, отсутствие терапии МТ в анамнезе. Пациенты были рандомизированы в отношении 4 : 4 : 1 : 1 на одну из четырех схем: ТОФА в дозе 5 мг дважды в день в течение 6 месяцев; ТОФА в дозе 10 мг два раза в день в течение 6 месяцев; плацебо в течение 3 месяцев, после чего переход на 5 мг ТОФА два раза в день в течение 3 месяцев, или плацебо в течение 3

месяцев с последующим переходом на 10 мг ТОФА дважды в день в течение 3 месяцев. К 3-му месяцу более высокий процент пациентов в группах на ТОФА, чем на плацебо, соответствовал критериям ответа ACR 20 (59,8% на 5 мг ТОФА и 65,7% на 10 мг ТОФА против 26,7% в комбинированных группах плацебо, $p < 0,001$ для обоих сравнений). Снижение функционального индекса HAQ было более выраженным на 5 мг и 10 мг ТОФА, чем в группе плацебо ($-0,50$ и $-0,57$ балла соответственно против $-0,19$ балла, $p < 0,001$). Пациенты, которые перешли от плацебо на ТОФА после 3-го месяца, показали частоту ответа по критериям ACR и оценку снижения HAQ к 6-му месяцу, которые были сопоставимы с этими показателями у больных, получавших ТОФА в первые 3 месяца. Исследование ORAL SOLO продемонстрировало достоверную эффективность монотерапии ТОФА в обеих дозировках в отношении активности болезни и функциональной недостаточности.

Критериями включения в исследование ORAL Start [13] был активный тяжелый и среднетяжелый РА с наличием таких неблагоприятных прогностических факторов, как ≥ 3 рентгенологических эрозий в кистях и стопах, либо положительные тесты на ревматоидный фактор или антицитруллиновые антитела, ≥ 6 болезненных и ≥ 6 припухших суставов, СОЭ > 28 мм/ч или СРБ > 7 мг/л, отсутствие терапии МТ в анамнезе. Всего было включено 958 больных, рандомизированных в соотношении 2 : 2 : 1 на группы, получавшие терапию ТОФА 5 мг 2 раза в день, ТОФА 10 мг 2 раза в день и МТ от 10 мг в неделю до 20 мг в неделю. Лечение продолжалось в течение 12 мес., из которых первые 6 мес. занимала двойная слепая фаза, а в следующие 6 мес. продолжалось наблюдение на прежней терапии. Результаты исследования продемонстрировали высокий клинический эффект терапии ТОФА, достоверно превосходивший МТ в отношении ответа на лечение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) и динамике индекса DAS28. К концу исследования по индексу DAS28 в группах ТОФА 5 мг 2 раза в день, ТОФА 10 мг 2 раза в день и МТ 20 мг в неделю низкой активности достигли 33,8; 41 и 18,7% больных соответственно ($p < 0,0001$ по сравнению с группой МТ), ремиссии – 19,5; 22,6 и 12,9% соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с группой МТ). Клиническое улучшение на фоне ТОФА сопровождалось выраженным улучшением функции и стабилизацией рентгенологических изменений на отметке 12 и 24 месяцев в кистях и стопах (по методу Шарп) с достоверным превосходством NJAF в обеих группах над МТ ($p < 0,0001$ по сравнению с группой МТ).

В клиническом исследовании ORAL Step [14] проводилось исследование эффективности терапии ТОФА у пациентов с недостаточным эффектом на терапии ГИБП (ингибитор ФНО- α). В исследование было включено 399 больных с активным РА и неэффективностью и/или непереносимостью как минимум одного ингибитора ФНО- α . Больные были рандомизированы на 2 группы ТОФА 5 мг 2 раза в день, ТОФА 10 мг 2 раза в день и 2 группы плацебо в соотношении 2 : 2 : 1 : 1. Во всех 4 группах ТОФА или плацебо давались в комбинации с МТ. Период двойного слепого лечения составлял всего 3 мес., по истечении которых все больные из групп плацебо переводились на

активный препарат – ТОФА 5 мг 2 раза в день или ТОФА 10 мг 2 раза в день. В течение первого 3-месячного периода исследования активный препарат показал существенное превосходство над плацебо. К концу 3-го месяца частота ответа ACR20 была 41,7% (по сравнению с плацебо, $p = 0,0024$) для ТОФА 5 мг два раза в день и 48,1% ($p < 0,0001$) для ТОФА 10 мг два раза в день по сравнению с 24,4% в группе плацебо. Улучшение функции по сравнению с исходными значениями по индексу HAQ составило -0,43 ($p < 0,0001$) для ТОФА 5 мг два раза в день и -0,46 ($p < 0,0001$) для ТОФА 10 мг два раза в день против -0,18 в группе плацебо, ремиссия по индексу DAS28 (<2,6 балла) была достигнута у 6,7% ($p = 0,0496$) в группе ТОФА 5 мг дважды в день и 8,8% ($p = 0,0105$) в группе ТОФА 10 мг два раза в день против 1,7% (два из 120 пациентов) в группе плацебо. После добавления согласно протоколу через 3 мес. в группы плацебо активного препарата у этих пациентов наблюдалось быстрое улучшение, они «догоняли» больных, получавших лечение ТОФА с самого начала, и к концу 6-го месяца исследования достоверные различия между группами по ответу на терапию исчезали. Это наблюдение дополнительно подтверждает эффективность ТОФА и говорит о том, что отсроченная, но своевременная коррекция терапии также позволяет добиться хороших результатов.

Таким образом, при лечении МТ-«наивных» больных ТОФА продемонстрировал превосходство над МТ в монотерапии, что в целом сопоставимо с результатами, полученными для тоцилизумаба. Это может объясняться преимущественным воздействием обоих препаратов на биологические эффекты ИЛ-6 как одного из наиболее важных провоспалительных цитокинов, играющего, наряду с ФНО-альфа, одну из важнейших ролей в патогенезе РА [4].

В исследование Oral Scan [16, 17] были включены 797 пациентов с ревматоидным артритом, имевших недостаточный ответ на терапию Метотрексатом. Пациенты были разделены на группы 4 : 4 : 1 : 1, принимающие ТОФА 5 мг 2 р/сут, ТОФА 10 мг 2 р/сут, плацебо в течение 3 месяцев с дальнейшим переходом на прием ТОФА 5 мг 2 р/сут или 10 мг 2 р/сут. Через 6 месяцев наблюдения частота ACR20 в группе тофацитиниба 5 и 10 мг дважды в день была значительно выше, чем в группе пациентов, получавших плацебо (51,5 и 61,8% соответственно против 25,3% в группе плацебо, $p < 0,0001$) Рентгенологическое ухудшение отмечалось в группе пациентов, получавших плацебо: оценка рентгенологических изменений в суставах кистей и стоп по модифицированному методу Шарп/Ван дер Хейдж в группе ТОФА 5 мг и 10 мг дважды в день была 0,12 и 0,06 соответственно против 0,47 в группе плацебо ($p = 0,0792$ и $p \leq 0,05$ соответственно). Ремиссию по DAS28 (СОЭ) <2,6 достигли в группе ТОФА 5 и 10 мг дважды в день 7,2 и 16% ($p < 0,0001$) соответственно и только 1,6% в группе плацебо.

В исследование Oral Sync [18] входило 792 пациента (114 центров в 19 странах) с активным ревматоидным артритом с неэффективностью терапии БПВП. Пациенты были рандомизированы в группы 4 : 4 : 1 : 1, получавшие ТОФА 5 или 10 мг дважды в день, плацебо с переходом на терапию ТОФА 5 или 10 мг дважды в день соответ-

ственно. На 6-м месяце исследования отмечался лучший ответ на терапию в группах, получавших тофацитиниб, по сравнению с плацебо. Ремиссия по DAS28 (СОЭ) была значительно выше в группе тофацитиниба.

Во всех исследованиях, согласно метаанализу данных, риск развития серьезных нежелательных явлений на терапии тофацитинибом сопоставим с приемом ГИБП [19].

РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОФАЦИТИНИБА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

В настоящее время в нашей стране проводится первое российское стратегическое исследование «Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите» (РЕМАРКА) [20], изучающее возможности адаптации международно признанной стратегии «Лечение до достижения цели» («Treat to target» – T2T) [1] к реальной практике в нашей стране. После официальной регистрации ТОФА в Российской Федерации для лечения РА этот препарат был включен в перечень лекарственных средств, применяемых в рамках исследования РЕМАРКА, с целью изучения возможности оптимальной интеграции его в стратегию T2T. Общий дизайн открытого проспективного исследования РЕМАРКА представлен в наших публикациях [20, 21]. Целью данного фрагмента исследования было определить эффективность и безопасность терапии, проводимой с применением ТОФА в комбинации с МТ (с-БПВП), в реальной клинической практике в соответствии с одобренной в России инструкцией по применению у больных с активным РА с недостаточной эффективностью стабильной дозы с-БПВП. В исследование включались больные с ранней и развернутой клиническими стадиями при наличии умеренной или высокой активности [22] РА. Терапия начиналась с назначения всем больным МТ подкожно (ПК) с быстрым повышением дозировки до максимально переносимой. Стратегический характер исследования подразумевал возможность усиления терапии путем перехода на комбинацию МТ с ГИБП (адалимумабом, абатацептом и др.) либо ТОФА.

ТОФА назначался [23] больным ($n = 41$, 8 мужчин и 33 женщины, средний возраст – $52,6 \pm 14,2$ года, длительность болезни – $47,2 \pm 49,7$ мес., 82,9% положительны по ревматоидному фактору, 80,5% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, DAS28-СОЭ – $5,45 \pm 0,95$, SDAI – $30,2 \pm 12,2$), недостаточно ответившим на с-БПВП (2-й ряд терапии) либо недостаточно ответившим на с-БПВП и ГИБП (3-й ряд терапии). Все больные ранее получали с-БПВП, 12 (29,3%) – ГИБП (от 1 до 4 препаратов). ТОФА был назначен 40 пациентам в сочетании с МТ и 1 больному в сочетании с лефлуномидом. 12-месячный период наблюдения закончили успешно 33 пациента, выпадения составили 8 больных (19,5%), причины – нежелательные явления (пневмония, кожный васкулит, рак шейки матки), недостаточный эффект, нарушения протокола. На фоне лечения ТОФА наблюдалась очень быстрая положительная динамика показателей активности РА, включая число болезненных и припухших суставов, СОЭ и СРБ, а также индексы активности.

Рисунок 1. Достижение низкой активности и ремиссии на фоне терапии ТОФА (n = 32), анализ per protocol

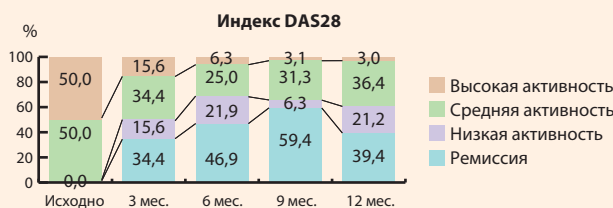
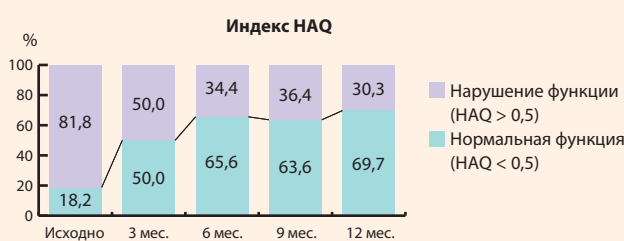


Рисунок 2. Достижение нормализации функции (HAQ < 0,5) на фоне терапии ТОФА



Более $\frac{2}{3}$ больных достигли состояния низкой активности или ремиссии начиная с 6 мес. наблюдения (рис. 1). Очень близкий результат был получен в отношении нормализации функциональной способности больных в повседневной жизни (достижение значений индекса HAQ $\leq 0,5$, что соответствует значениям в популяции без РА) (рис. 2).

Достоверных различий в отношении подавления активности РА в зависимости от того, в какой линии терапии назначали ТОФА, не обнаружено. Наблюдалось быстрое уменьшение размера ревматоидных узелков на фоне терапии ТОФА.

Помимо исследования РЕМАРКА, в Российской Федерации проведено многоцентровое наблюдательное исследование [24], посвященное применению ТОФА для лечения тяжелого РА в клинической практике. 101 больному РА (18 мужчин, 83 женщины, средний возраст $51,03 \pm 11,28$ года, средняя длительность болезни $105,4 \pm 81,43$ мес.), позитивному по ревматоидному фактору (89,1%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (74,7%), резистентному к терапии синтетическими БПВП, с-БПВП (80,2%) и генно-инженерными биологическими препаратами (19,8%), был назначен ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день с возможностью при необходимости двукратного повышения дозы. ТОФА применялся в монотерапии (n = 9), в комбинации с метотрексатом – МТ (n = 75) или с другими с-БПВП (n = 17). Оценивалось достижение низкой активности заболевания (HA3) и клинической ремиссии к 3-му и 6-му мес. лечения по индексам DAS28-COЭ, SDAI, CDAI, а также параметры безопасности и переносимости.

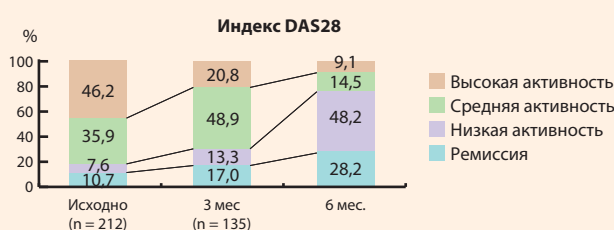
Всего 93 (92,1%) из 101 пациента закончили 24-недельный период исследования. У 8 (7,9%) больных ТОФА был отменен досрочно в среднем через $2,75 \pm 0,71$ мес. Первичная конечная точка – HA3 (включая достижение ремиссии) – была достигнута к концу исследования по

индексу DAS28-COЭ ($\leq 3,2$) у 34,7% больных, по индексу SDAI (≤ 11) – у 47,5%, CDAI (≤ 10) – у 48,5%, вторичная конечная точка – достижение клинической ремиссии – была достигнута к концу исследования по индексу DAS28-COЭ ($\leq 2,6$) у 17,8% больных, по индексу SDAI ($\leq 3,3$) – у 8,9%, CDAI ($\leq 2,8$) – у 6,9%. При сочетании ТОФА с МТ частота его отмены была значительно ниже (2,7%), чем при сочетании с другими с-БПВП (29,4%), а также при назначении в монотерапии (11,1%, $p < 0,01$). Достижение HA3 к 3-му и 6-му мес. наблюдения отмечалось чаще при назначении ТОФА в комбинации с МТ, чем при других схемах лечения. За время наблюдения в рамках клинического исследования летальных исходов и серьезных нежелательных явлений (НЯ) не выявлено, как и НЯ, ранее не описанных в литературе. Только у 2 пациентов НЯ были причиной отмены ТОФА.

В рамках многоцентрового наблюдательного исследования также изучали исходы болезни по оценке пациента [25]: индексы RAPID3, HAQ, EQ-5D. Оценка состояния больного как достижение низкой активности заболевания или ремиссии с применением индекса RAPID3 совпадала с оценкой по индексу DAS28-COЭ в 60% случаев, а с оценкой по индексу SDAI – в 68%. Достижение минимального клинически значимого улучшения (Δ HAQ $\geq 0,22$) и «функциональной ремиссии» (HAQ $\leq 0,5$) на фоне терапии ТОФА к 6-му мес. составило 79,6 и 30,1% соответственно. Среднее значение изменения индекса EQ-5D за 6 мес. – $0,162 \pm 0,21$. Достоверных различий между группами пациентов, которым ТОФА назначали во втором и третьем ряду терапии, по большинству показателей не зарегистрировано, за исключением индекса EQ-5D к 6-му мес.

По данным Общероссийского регистра больных артритом (ОРЕЛ) [26], к марту 2017 г. было зарегистрировано 212 больных РА, получавших ТОФА в клинической практике. Группу составили 170 женщин и 42 мужчины, возраст составил $52,39 \pm 13,11$ года, длительность болезни $10,07 \pm 8,29$ года, РФ+ – 86,3%, АЦЦП+ – 86,3%, синтетические БПВП в анамнезе получали 100%, из них метотрексат – 197 (93%), в том числе подкожно – 116 (54,7%), ГИБП – 66 (31,1%). Результаты лечения в плане достижения низкой активности и ремиссии представлены на рисунке 3. К 6-му мес. терапии $\frac{3}{4}$ пациентов достигли низкой активности или ремиссии по индексу DAS28-COЭ ($p < 0,01$ начиная с 3-го мес.). Нежелательные явления, приведшие к отмене ТОФА, были следующими: аллергический дерматит, Herpes simplex, ОНМК, ОРВИ, повышение АД, повышение АЛТ, АСТ, тошнота, тромбоцитопения, лейкопения, язвы в ротовой полости.

Рисунок 3. Достижение низкой активности и ремиссии на фоне терапии ТОФА по данным регистра ОРЕЛ



Таким образом, предварительные результаты наблюдения пациентов, страдающих РА, на фоне терапии ТОФА в реальной практике, по данным регистра ОРЕЛ, подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость ТОФА.

В отечественной литературе также опубликован ряд статей, посвященных описанию клинических случаев или малых групп больных РА, иллюстрирующих выраженный и быстрый клинический эффект ТОФА, в том числе у пациентов с множественной лекарственной резистентностью (после неуспеха терапии несколькими ГИБП) [27–29].

ПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ ТОФАЦИТИНИБА В СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Опубликованная в научной печати версия рекомендаций общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) по лечению РА [30, 31] позиционирует ТОФА как преимущественно препарат 3-го ряда, рекомендуя его назначение при недостаточном ответе на ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (и-ФНО-α). Подобный взгляд на роль ТОФА сохраняется в целом в последней версии рекомендаций, представленной в 2017 г. [32]. В то же время американские рекомендации (2015) признают возможным применение ТОФА как после неуспеха биологической терапии, так и при отсутствии результата от лечения синтетическими БПВП [33]. При этом не следует забывать, что ревматологи США имеют самый большой в мире опыт применения ТОФА. Новая

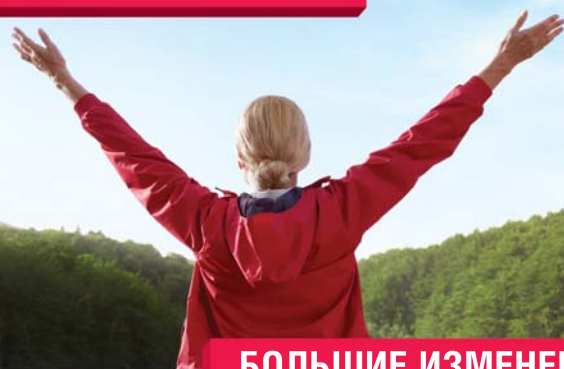
версия рекомендаций по лечению РА Европейской лиги против ревматизма (EULAR) 2016 г. [34] становится на ту же позицию, фактически полностью уравнивая назначение «малых молекул» (с использованием термина «таргетные синтетические БПВП» – «targeted synthetic DMARDs», под которым подразумеваются в настоящее время ингибиторы Янус-киназы) с назначением ГИБП и даже подчеркивая преимущество ингибиторов Янус-киназы над большинством ГИБП в монотерапии, поскольку ТОФА достоверно эффективнее, чем метотрексат, у больных, ранее не получавших этот препарат. К тому же у ТОФА, в отличие от всех ГИБП, отсутствует негативный эффект иммуногенности.

Российский опыт применения ТОФА в рамках наблюдательных исследований и регистра ОРЕЛ показывает, что достоверных различий между применением ТОФА во 2-й (после неудачи терапии метотрексатом или другим синтетическим БПВП) или в 3-й линии терапии (после неудачи лечения синтетическими БПВП и ГИБП) не обнаружено. Препарат высокоэффективен у разных категорий больных РА и обладает профилем безопасности, сходным с ГИБП. В связи с этим целесообразно ставить вопрос об изменении российских рекомендаций в сторону большей либерализации показаний к назначению ТОФА. Этот подход представлен в проекте клинических рекомендаций Минздрава России, разработанных представительной рабочей группой [35]. Таким образом, новая стратегия лечения РА, основанная на применении «малых молекул», с накоплением опыта приобретает все большее значение.



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

МАЛАЯ МОЛЕКУЛА



БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ³

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

Краткая инструкция по применению препарата Яквинус® (тофацитиниб)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** селективные иммунодепрессанты. **Фармакологические свойства:** Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназа, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитоклинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -8, -15 и -21. Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитоклинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-17. **Показания к применению:** Ревматоидный артрит. Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с недостаточным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). **Ближний псориаз.** Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусом гепатита В или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции); клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение живых вакцин; следует избегать одновременного применения препарата Яквинус с биологическими препаратами, такими как, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции, тяжелой инфекции, активной инфекции, включая локальные, тяжелой инфекционные заболевания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность (безопасность и эффективность не исследовались); период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались). **Меры предосторожности:** Препарат Яквинус следует применять с осторожностью при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), у лиц пожилого возраста в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний. Перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции. **Способ применения и дозы:** Внутрь 2 раза в сутки независимо от приема пищи. Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП. Рекомендованная доза для лечения ревматоидного артрита составляет 5 мг два раза в день. Рекомендованная доза препарата Яквинус для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки. Подробно о дозировании у отдельных категорий пациентов см. полную информацию в инструкции по применению. **Побочное действие:** Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом или псориазом, были серьезные инфекции. **Ревматоидный артрит.** У пациентов с ревматоидным артритом самые частые нежелательные реакции на протяжении первых 3 месяцев контролируемых клинических исследований (с развитием более чем у 2 % пациентов, получающих монотерапию препаратом Яквинус или его комбинацию с БПВП), включали инфекции верхних дыхательных путей, головную боль, насморк и диарею. **Ближний псориаз.** У пациентов с псориазом наиболее частыми нежелательными реакциями на фоне применения тофацитиниба были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, повышение активности креатининфосфокиназы (КФК), концентрация холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и головная боль. **Побочное действие:** см. полную информацию в инструкции по применению. **Формы выпуска:** 3 года. Не следует использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг и 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги. 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. См. полную информацию о препарате в инструкции по медицинскому применению препарата Яквинус – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, утвержденной Минздравом РФ от 10.10.2015 г., рег. уд. ЛПН 002026-08102015

Список литературы

1. Яквинус®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, ЛПН 002026-160313. 2. Zerlini CA, Lomonte AB. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(4):319-331. 3. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(4):513-526. 4. Lesley J, Scott. Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. Drugs: (2013); 73:857-874.



ООО «Пайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

ЯКВИНУС®
тофацитиниб
5 и 10 мг, таблетки

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JWJ et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69: 631-637.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современные принципы лечения ревматоидного артрита: акцент на раннюю агрессивную терапию. *Эффект. Фармакотер. Ревматол. Травматол. Ортопед.*, 2011, 1: 12-17.
- Pincus T, Yazici Y, van Vollenhoven R. Why are only 50% of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some set-tings? Need for longterm observations in standard care to complement clinical trials. *J Rheumatol.*, 2006, 33: 2372-2375.
- Boers M. Cost-effectiveness of biologics as first-line treatment of rheumatoid arthritis: Case closed? *Ann. Intern. Med.*, 2009, 151: 668-669.
- Каратеев Д.Е. Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. *Современная ревматология*, 2015, 9(3): 54-60.
- Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: Assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol.*, 2009, 21: 211-215.
- Каратеев Д.Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. *Совр. Ревматология*, 2009, 1: 67-72.
- Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea J. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological Reviews*, 2009, 228: 273-287.
- O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer. *The New England journal of medicine*, 2013, 368: 161-70.
- Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. *Научно-практическая ревматология*, 2012, 51: 66-75.
- Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. *Современная ревматология*, 2014, 8(1): 39-44. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-1-39-44.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 2012, 367: 495-507. DOI: 10.1056/NEJMoA1109071.
- Eun Bong Lee, Fleischmann R, ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 2014, 370: 2377-2386. DOI: 10.1056/NEJMoA1310476.
- Burmester GR, Blanco R et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *The Lancet*, 2013, 381(9865): 451-460.
- Каратеев Д.Е. Ингибиторы киназ при ревматоидном артрите: настоящее и перспективы. *Медицинский Совет*, 2013, 12: 90-96.
- van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*, 2013 Mar, 65(3): 559-70. doi: 10.1002/art.37816.
- Fleischmann R, Mease PJ, Schwartzman S et al. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheumatol*, 2017 Jan, 36(1): 15-24. doi: 10.1007/s10067-016-3436-1.
- Kremer J, Zhan-Guo Li, Hall S et al. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*, 2013, 159(4): 253-261. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.
- Strand V, Ahadieh S, French J. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*, 2015 Dec 15, 17: 362. doi: 10.1186/s13075-015-0880-2.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В. и соавт. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*, 2013, 51(2): 117-125. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-637.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и соавт. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(6): 607-614. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-607-614.
- Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*, 2008, 46(1): 5-16. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-848.
- Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В., Мисиюк А.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. *Современная ревматология*, 2016, 10(2): 17-23. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23.
- Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р., Баранов А.А., Евстигнеева Л.П., Иванова О.Н., Лукина Г.В., Лучихина Е.Л., Мазуров В.И., Мисиюк А.С., Семагина О.В., Сизиков А.Э., Сороцкая В.Н. Применение тофацитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). *Современная ревматология*, 2016, 10(3): 52-61. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-3-52-61.
- Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р., Баранов А.А., Евстигнеева Л.П., Иванова О.Н., Лукина Г.В., Лучихина Е.Л., Мазуров В.И., Мисиюк А.С., Семагина О.В., Сизиков А.Э., Сороцкая В.Н. Влияние тофацитиниба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). *Современная ревматология*, 2017, 11(1): 12-18. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-1-12-18.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М., Лучихина Е.Л., Лукина Г.В., Николенко М.В., Билинская М.А., Дмитриева М.Е., Богодерова Л.А., Лапкина Н.А., Чисачова Н.В., Сороцкая В.Н., Абдулганиева Д.И., Мухина П.Г., Гафурова Г.Р., Мазуров В.И., Чакиева Д.С., Самигулина Р.Р., Кузнецова Е.Г., Демидова Н.В., Никишина Н.Ю., Федоренко Е.В., Герасимова Е.В., Злепко Е.А., Муравьева Н.В., Гриднева Г.И., Румянцова О.А., Касумова К.А., Алексеева А.В., Шорникова Н.С., Владимиров С.А., Гукасян Д.А., Тюрина Л.Н., Денисов Л.Н., Осилко Т.Г., Кошкарлова Е.А. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение 1). *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53: 472-485.
- Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Каратеев Д.Е. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. *Современная ревматология*, 2015, 9(2): 28-32. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-2-28-32.
- Мясоутова Л. Клинический случай применения тофацитиниба. *Современная ревматология*, 2015, 9(1M): 8. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-8.
- Демидова Н.В., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е. Выраженный и быстрый терапевтический эффект тофацитиниба в комбинации с подкожным метотрексатом у пациентки с ревматоидным артритом, имеющей факторы неблагоприятного прогноза, резистентной к стандартным базисным средствам и генно-инженерным биологическим препаратам (клинический случай). *Современная ревматология*, 2016, 10(1): 37-40. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-1-37-40.
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и соавт. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(5): 477-494. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В., Жилев Е.В., Амирджанова В.Н., Муравьев Ю.В., Чисачова Н.В. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(5s): 1-17. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-1-17.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 17-57.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2016 Jan, 68(1): 1-26. doi: 10.1002/art.39480.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgeit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JM, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette P, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*, 2017 Mar 6. pii: annrheumdis-2016-210715. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. [Epub ahead of print].
- <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=173#/text>.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ:

СМЕНА ПАРАДИГМЫ



Конец прошлого и начало нынешнего века были ознаменованы настоящим прорывом в лечении ревматологических заболеваний, и в первую очередь ревматоидного артрита. Изучение ключевых механизмов аутоиммунного процесса, поиск новых биологических мишеней и создание доктрины стратегической терапии существенно изменили перспективы лечения заболевания и качество жизни пациентов. Об этом мы беседуем с главным внештатным специалистом-ревматологом Департамента здравоохранения г. Москвы, профессором кафедры ревматологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, доктором медицинских наук Евгением Валерьевичем ЖИЛЯЕВЫМ.

– Евгений Валерьевич, появились ли новые данные о распространенности ревматоидного артрита?

– В настоящий момент новых данных о распространенности нет. Это достаточно сложные и дорогостоящие исследования, в большинстве стран в свое время они были проведены. Оснований считать, что ситуация сильно меняется со временем, нет, поэтому нецелесообразно повторять их из года в год. В России качественные эпидемиологические исследования последний раз проводились около 20 лет назад. Распространенность ревматоидного артрита (РА) среди взрослого населения в Москве, согласно этим исследованиям, составляет примерно 1,1%. Показатели распространенности РА в мире варьируют от 0,5 до 2% в разных популяциях. Возможно, это связано с методикой проведения исследования, различиями в диагностических подходах или популяционными особенностями. Но нужно учесть, что в ближайшее время показатели распространенности несколько вырастут, процентов на 15–20, что связано с изменением диагностических критериев РА. Если раньше мы пользовались критериями Американской ревматологической коллегии 1987 г., то сейчас перешли на использование критериев ACR/EULAR-2010, которые позволяют причислить к РА те случаи, которые прежде к нему не относились.

– Для каких возрастных групп характерно заболевание?

– Пик заболеваемости приходится на возрастной период от 40 до 60 лет, хотя есть случаи возникновения РА в подростковом возрасте или после 80 лет.

– Изменились ли взгляды на этиологию и патогенез РА?

– Взгляды на этиологию несколько изменились. Сегодня стала популярной гипотеза, что пусковым фактором в развитии РА являются бактерии, вызывающие цитруллинирование белков. Цитруллинированный белок становится антигеном и индуцирует выработку аутоантител, которые обладают повреждающим действием на суставы. Образуется замкнутый порочный круг с развитием аутоиммунного процесса – увеличивается

количество антигенов, сильнее повреждаются суставы. Изначально предполагалось, что цитруллинирующие бактерии являются обитателями десневых карманов (порфиробактерии), но затем появились данные о том, что это могут быть микроорганизмы, колонизирующие кишечник и респираторный тракт человека. Возможно, это неспецифический процесс, т. е. разные бактерии могут провоцировать развитие РА у человека. Согласно современным представлениям, РА является гетерогенным заболеванием.

Что касается понимания патогенеза, серьезных сдвигов в этом плане не произошло. В настоящее время в лечении РА используют разные таргетные препараты, и, если препарат «попадает в цель», мы понимаем, что эта цель вовлечена в важные механизмы патогенеза. Так, было установлено, что большое значение в развитии воспаления имеет фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкин-6 (особенно в случаях, протекающих с выраженным воспалением), ИЛ-17 и другие цитокины; определена важная роль В-клеток – анти-В-клеточные препараты оказались довольно эффективными. Были проведены довольно эффективные исследования с колониестимулирующими факторами, в частности с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, который также является провоспалительным цитокином. Многие молекулы-кандидаты не стали использоваться как лекарственные препараты, но благодаря им были найдены потенциальные мишени для блокировки. Сегодня известно огромное число цитокинов и мишеней, вовлеченных в патогенез, но я бы не сказал, что мы значительно продвинулись в понимании механизмов развития заболевания.

– В чем заключается современный подход к лечению РА?

– В лечении РА наблюдается колоссальный прогресс. Когда-то мы только мечтали о том, чтобы замедлить развитие инвалидизации, сегодня же целью терапии является достижение ремиссии заболевания, желательно – безмедикаментозно. Смена концепции говорит сама за себя. Такой прогресс, на мой взгляд, обязан трем основ-

ным компонентам. Первое – ранняя диагностика и начало терапии. Стало понятно, что РА нужно лечить как можно раньше, при появлении первых признаков заболевания, в идеале – еще до его начала, хотя пока мы к этому не готовы.

Ревматоидный артрит нужно лечить как можно раньше, при появлении первых признаков заболевания, в идеале – еще до его начала

Второе – появление таргетных препаратов. Сегодня они используются в тех случаях, когда базисная терапия не дает достаточных результатов. Однако в тех странах, где есть эффективно действующая доктрина лечения РА (в пример я бы поставил Германию и Финляндию), необходимость в применении таргетных препаратов относительно невелика: около 10% в Германии и 13% в Финляндии.

Третье – стратегическое лечение. Ревматологи одни из первых начали проводить исследования, в которых сравнивались различные стратегии лечения даже при использовании одних и тех же препаратов. Эти исследования показали, что стратегия лечения играет колоссальную роль. Доктрина, в которой жестко расписано, когда должно быть начато лечение, через какие промежутки времени следует его усиливать, когда необходимо пересмотреть тактику и т.д., дает потрясающие результаты в отношении достижения ремиссии заболевания. В Финляндии, где сейчас действует самая жесткая и интенсивная доктрина базисной терапии, около 80% пациентов достигают ремиссии в течение года, примерно 60% – в течение полугода. Это при весьма скромном использовании генно-инженерных таргетных препаратов. Результаты очень впечатляющие.

– Отражен ли такой подход в рекомендациях по лечению РА?

– Российские и европейские рекомендации дают достаточно свободы действия врачу, они позволяют применять монотерапию, заменять или комбинировать препараты. Но ни в российских, ни в европейских рекомендациях не прописано, что и как лучше комбинировать, когда переходить к комбинированной базисной терапии. Указывается, что при отсутствии эффекта в течение 3 месяцев нужно усиливать терапию. Согласно же финской доктрине, первое наращивание активности терапии рекомендовано уже через месяц, следующее – еще через месяц. Действующие российские рекомендации этому не препятствуют, но и не прописывают в явном виде, оставляя на усмотрение врача. В Германии жесткий порядок интенсификации терапии включили в национальные рекомендации еще в 2012 г. Лечение начинают с метотрексата в дозе не менее 15 мг и продолжают быстро наращивать базисную терапию, этим, вероятно, объясняется низкая потребность в таргетных препаратах.

– Почему эта стратегия не принята во всем мире?

– В России такая стратегия используется, поскольку мы не можем себе позволить большие траты на генно-инженерные препараты. Американский подход обычно прямо противоположный и ориентирован на максимально дорогое лечение. Израиль, ориентирующийся преимущественно на американские рекомендации, занимает лидирующие позиции в мире по потребности в таргетных препаратах – их получают около 43% пациентов с РА.

– Каковы основные принципы базисной терапии РА?

– Основной принцип – лечение до достижения цели (treat to target). Детерминированный подход, в котором четко расписано, что, когда и как врач должен делать – в этом и заключается доктрина стратегического лечения. В ревматологии его впервые стали использовать в лечении РА, затем появились такие же доктрины для лечения СКВ, псориатического артрита и других заболеваний.

– Какие препараты базисной терапии применяют в настоящее время?

– В настоящее время используют 4 базисных препарата: метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, гидроксихлорохин. Предпочтительным препаратом для базисной терапии считается метотрексат, его следует назначать в составе стартовой терапии. Анализ данных по московскому регистру, а также другие наблюдения показывают, что ключевым моментом стратегической терапии является достижение хорошего результата на метотрексате. Если лечение метотрексатом у пациента не дает желаемого эффекта или не переносится, шансы на успех серьезно снижаются. Но, к сожалению, у всех базисных препаратов есть проблемы с переносимостью. При строгом подходе непреодолимая непереносимость метотрексата встречается примерно у 6–10% больных. У остальных пациентов можно понизить дозу или увеличить дозу фолиевой кислоты, изменить режим назначения или использовать препараты, уменьшающие неприятные симптомы. Переход на другой базисный препарат происходит в том случае, если у пациента непреодолимая непереносимость метотрексата либо не достигается требуемый результат (низкая активность или ремиссия заболевания). У пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (высокая активность, эрозивный процесс на момент установления диагноза)

Переход на другой базисный препарат происходит в том случае, если у пациента непреодолимая непереносимость метотрексата либо не достигается требуемый результат (низкая активность или ремиссия заболевания)

Европейские рекомендации советуют добавлять таргетный препарат. В российских рекомендациях подход более осторожный – максимизировать базисную терапию и только после этого пробовать применять таргетные средства. Сульфасалазин при активном РА редко позволя-

ет достичь ремиссии. В этом плане лефлуномид предпочтительнее в качестве второго препарата, и именно на терапию лефлуномидом чаще всего переводят пациента.

При анализе 5 рандомизированных исследований по отдельным показателям выявлено преимущество лефлуномида, в т.ч. по частоте достижения ACR50

Другой путь – переход к комбинированной терапии: добавляя гидроксихлорохин либо гидроксихлорохин + сульфасалазин. Комбинация «метотрексат + сульфасалазин», согласно исследованиям, не дает большого преимущества по сравнению только с метотрексатом. Если же речь идет о комбинации «метотрексат + лефлуномид», то в этом случае можно добиться ремиссии, которой не удавалось достичь на метотрексате. Правда, если оба препарата используют в максимальной дозе, то может возникнуть проблема с переносимостью, но ее можно решить путем снижения дозы лефлуномида до 20–40 мг/нед (вместо 20 мг в день). Переносимость такой комбинации довольно хорошая.

– Проводится ли монотерапия лефлуномидом?

– Да, и не так редко. Лефлуномид – это препарат №2 в лечении РА. Есть пациенты, которые не получили никакого эффекта на метотрексате, но достигают неплохих результатов на лефлуномиде. При непереносимости или неэффективности метотрексата почти всегда назначают лефлуномид. Гидроксихлорохин не используют для монотерапии, а сульфасалазин по эффективности при ревматоидном артрите существенно уступает лефлуномиду. Лефлуномид получают примерно 20–25% пациентов с РА в качестве монотерапии или в комбинации с гидроксихлорохином. Иногда лефлуномид в небольших дозах добавляют к метотрексату в начале лечения при недостаточной эффективности последнего.

– Какие крупные международные исследования подтверждают эффективность лефлуномида?

– Были проведены плацебо-контролируемые исследования с участием пациентов, не переносящих метотрексат или не ответивших на него. В сравнении с низкодозовым метотрексатом (в дозе до 15 мг) лефлуномид показал примерно равную эффективность. Хороший метаанализ этих исследований представлен Golicki D. et al.¹ При совместном анализе 5 рандомизированных исследований по отдельным показателям даже выявлено преимущество лефлуномида, например по частоте достижения такого достаточно выраженного эффекта, как ACR50. К сожалению, сравнения лефлуномида с рекомендуемыми сегодня схемами применения метотрексата (25–30 мг/нед подкожно) не проводилось.

– По вашему мнению, можно ли экстраполировать результаты исследования оригинального лефлуномида на дженерики?

– Сложный вопрос. По идее, каждый дженерик должен проходить испытание на терапевтическую эквивалентность, но в действительности далеко не все дженерические препараты такие исследования проходят. В России мы научены горьким опытом с препаратом Лефлайд, который получил колоссальное число нареканий от врачей. Было отмечено огромное количество случаев потери эффекта при переходе с оригинального препарата Арава на данный дженерик, нежелательных реакций при приеме препарата, которые в принципе не характерны для лефлуномида. Общее впечатление от истории с этим препаратом крайне негативное. Огромное число пациентов пришлось переводить на таргетную терапию. К сожалению, российское законодательство не требует проведения исследований на терапевтическую эквивалентность, только на биоэквивалентность, т. е. на соответствие фармакокинетическим свойствам. Но препарат может быть плохо стабилизирован или содержать какие-то токсичные примеси, которые не так легко обнаружить. В Европе же такие исследования являются обязательными.

– Возможно ли применение лефлуномида при других аутоиммунных заболеваниях?

– Да, безусловно. Лефлуномид активно используется и при других заболеваниях. В частности, в базисной терапии псориатического артрита при неэффективности или невозможности использования метотрексата. При периферических спондилоартритах лефлуномид является вторым препаратом после сульфасалазина. Интересна идея его использования при АНЦА-ассоциированных васкулитах – эффективность лефлуномида здесь сравнима с азатиоприном и метотрексатом. На сегодняшний день больше половины случаев использования лефлуномида не связано с РА.

В сравнении с низкодозовым метотрексатом (в дозе до 15 мг) лефлуномид показал примерно равную эффективность

– В заключение несколько слов о прогнозе и профилактике РА.

– Прогноз определяется особенностями течения заболевания. Это отражено в европейских рекомендациях: серопозитивность, эрозивность уже на момент постановки диагноза считаются факторами, ухудшающими прогноз. Факторы, не связанные с болезнью, – это уровень витамина D, курение (ингибиторы ФНО-альфа практически не работают у курящих людей).

Что касается профилактики РА, то нужно отметить три момента: поддержание нормального уровня витамина D, отказ от курения, которое увеличивает риск развития РА в 2–2,5 раза, и гигиена полости рта, поскольку доказано, что у пациентов с пародонтозом риск заболевания выше.

¹ Polsk. Arch. Med. Wewn., 2012, 122(1-2): 22-31.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ АРТРА МСМ ФОРТЕ И АРТРА

ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ И БОЛЯХ В СПИНЕ

Боль – наиболее частый симптом, который является причиной обращения больного к врачу, при этом ведущее место занимают боли в нижней части спины (БНС) и суставах. На сегодняшний день лечение ОА и БНС направлено в первую очередь на симптомы болезни, т. е. на уменьшение болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов и позвоночника. Применение НПВП позволяет быстро снизить интенсивность боли и ускорить восстановление двигательной активности при ОА и БНС. Однако применение этой группы препаратов связано с развитием нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов, что особенно важно при коморбидных состояниях у пожилых больных. В связи с этим становится понятным высокий интерес к группе препаратов с замедленным симптоматическим действием, которые превосходно зарекомендовали себя в артрологической практике. К этой группе относятся глюкозамин (ГА), хондроитин сульфат (ХС), которые имеют наиболее высокую доказательную базу по эффективности. В многочисленных клинических исследованиях было показано, что ХС и ГА обладают противовоспалительными свойствами, что способствует уменьшению болевого синдрома и может быть полезным при лечении ОА и БНС.

Ключевые слова: остеоартроз, болевой синдром, клиническая эффективность, переносимость, нежелательные явления.

L.I. ALEKSEEVA, MD, Prof., E.P. SHARAPOVA, PhD in medicine

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

USE OF DRUGS ARTHRA MSM FORTE AND ARTHRA FOR OSTEOARTHRITIS AND BACK PAINS

Pain is the most common symptom that causes the patient to contact a doctor, and the lower back and joints are the major places where it occurs. To date treatment of OA and lower back pain (LBP) is focused primarily on the symptoms of disease, that is, reducing pain syndrome and improving the functional state of joints and spine. The use of NSAIDs can quickly reduce the intensity of pain and accelerate the recovery of the motor activity in OA and LBP. However, the use of this group of drugs is related to the development of undesirable events on the part of the gastrointestinal tract, cardiovascular system, kidneys and other organs, which is particularly important in the comorbid conditions of the elderly patients. This makes it clear that there is a high level of interest in the slow-symptomatic drug group that approved themselves in the arthrologic practice. This group includes glucosamine (GA), chondroitin sulphate (CS), which have the highest evidentiary basis by efficiency. Numerous clinical studies have shown that CS and GA have anti-inflammatory characteristics contributing to reducing pain syndrome and can be useful in treating OA and LBP.

Keywords: osteoarthritis, pain syndrome, clinical efficiency, tolerability, undesirable events.

Боль – наиболее часто встречающийся симптом, который является основной причиной обращения больного к врачу при многих страданиях. Длительное существование боли переводит ее в разряд хронической боли, рассматриваемой уже как синдром, в патогенезе которого участвуют многие различные механизмы. Хроническую боль испытывают разные группы людей. Частота болевого синдрома при поражениях опорно-двигательного аппарата достигает 20–45% [1], при этом ведущее место занимают боли в нижней части спины (БНС) и суставах. Боли в суставах, чаще всего связанные с развитием остеоартроза (ОА), обычно возникают во второй половине жизни больных, особенно после 50–55 лет. Боли в спине не имеют такой возрастной зависимости и развиваются в более широком диапазоне – у лиц от 20 до 50–60 лет, то есть у работающего населения, приводя к увеличению показателей временной нетрудоспособности и повышению финансовых затрат как со стороны больного, так и государства. Кроме этого, при неадекватной терапии острой

боли примерно у 20% больных она переходит в хроническую форму, что вызывает еще большее повышение затрат на лечение. Среди больных, получивших инвалидность, на ОА приходится около 30%. В возрасте от 50 до 60 лет более половины больных ОА имеют различные ограничения двигательной активности, а 25% не могут справиться с ежедневными жизненными нагрузками, что значительно снижает качество их жизни [2]. В последние годы частота ОА увеличивается: по последним данным эпидемиологического исследования в России, ОА с преимущественным поражением коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13,0% населения [3], а у врачей на амбулаторном приеме каждый четвертый пациент – больной ОА.

Опубликованное в 2014 г. Hoy D. et al. эпидемиологическое исследование World Health Surveys [4], проведенное в 50 странах, показало увеличение распространенности БНС в 2010 г. по сравнению с 1990 г. Общая распространенность БНС составила 9,9% (10,1% у мужчин и 8,7% у женщин). БНС среди 291 других медицинских

состояний – наиболее частая причина нетрудоспособности и занимает 6-е место по финансовым затратам.

Боли в спине могут быть вызваны различными причинами. Например, воспалительные, структурные/механические, метаболические и другие могут быть связаны непосредственно с изменениями либо в спинальных тканях, либо с абдоминальными или висцеральными заболеваниями. Клинически выделяют 3 группы БНС. Подавляющая часть (около 80–90%) приходится на неспецифическую боль в спине. Ее источником могут являться дегенеративные изменения позвоночного диска, ОА фасеточных суставов, мышечная дисфункция, связанная с избыточным весом тела, или чрезмерные физические нагрузки и т. д. Около 7% БНС – радикулопатии и 2–5% БНС – боли, обусловленные специфическими процессами (воспалительные, неопластические, инфекционные, остеопоротическая спондилопатия и др.).

Во всех рекомендациях [5], созданных для клинической практики, при обращении любого больного с БНС указывается на необходимость исключения серьезной патологии. Пожилой возраст, травма, необъяснимая лихорадка или похудание, не проходящая боль в покое, подозрение на онкологию требуют обследования и кардинального лечения. Кроме этого, необходимо исключить специфические причины БНС, например воспалительную боль (спондилоартриты, другие воспалительные артриты) и значимые неврологические повреждения. Если не найдена причина болей, то можно говорить о наличии неспецифической боли в спине, которая оценивается по интенсивности, продолжительности, определяется степень функциональных ограничений и факторы хронизации процесса. Рекомендации Американского колледжа ревматологов и Американского общества по боли [5] подчеркивают, что только при наличии тяжелого или прогрессирующего неврологического статуса или подозрении на серьезную патологию необходимо полное инструментальное исследование.

При ОА метаболические и структурные изменения, происходящие во всех тканях сустава, приводят к прогрессированию болезни и определяют гетерогенность самого заболевания. Выделены определенные фенотипы ОА, такие как метаболический ОА, возрастной, травматический. С этой позиции новое понимание ОА частично объясняет противоречивые данные рекомендаций по лечению этого заболевания и диктует необходимость разработки подходов к ведению больных с различными формами ОА. В связи с этим одним из главных направлений в изучении ОА в ближайшее время будет, по-видимому, идентификация фенотипов ОА.

Больные с хронической болью, в большинстве случаев вызываемой ОА и/или БНС, – огромная популяция, однако до сих пор нет единого решения по ведению таких больных, что, возможно, связано с гетерогенностью болевого синдрома, индивидуальным его восприятием, субъективизмом в его оценке, а также влиянием социального статуса больного и многими другими причинами.

На сегодняшний день лечение ОА и БНС направлено в первую очередь на симптомы болезни, т.е. на уменьше-

ние болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов и позвоночника, что достигается комбинацией нефармакологических и медикаментозных методов, изложенных в многочисленных рекомендациях. Так, в опубликованных рекомендациях OARSI [6] для определенных фенотипов ОА все методы лечения были подразделены на рекомендуемые, нереконструируемые и методы с неопределенной рекомендацией. К рекомендуемым средствам для клинических субтипов ОА были отнесены парацетамол, дулоксетин, селективные и стандартные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), локальные НПВП и капсаицин. Препараты с неопределенной рекомендацией включали хондроитин сульфат (ХС), глюкозамин (ГА), диацереин, неомыляемые соединения авокадо/сои и опиоиды, несмотря на то, что ХС и ГА имеют качественные доказательства их эффективности (размер анальгетического эффекта (ES; 95% CI) для ХС – 0,75 (0,50, 1,01), для ГА – 0,58 (0,30, 0,87) по сравнению с плацебо и очень высокую безопасность.

Применение НПВП позволяет быстро снизить интенсивность боли и ускорить восстановление двигательной активности при ОА и БНС. По результатам рандомизированных контролируемых исследований НПВП уменьшает боль в среднем на 20–50%, что значительно выше при использовании анальгетиков, а сочетание НПВП и миорелаксантов оказывает более выраженное и быстрое действие на боль [7]. Между тем НПВП и анальгетики нередко неполностью устраняют симптомы.

Кроме того, применение НПВП связано с развитием нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов, что особенно важно при коморбидных состояниях у пожилых больных. Помимо этого, нужно учитывать лекарственные взаимодействия с препаратами, применяемыми для лечения сопутствующей патологии, которые могут лимитировать назначение ряда препаратов. Более того, лечение хронической боли при ОА и БНС, как правило, требует длительного применения анальгетиков и НПВП, что тоже способствует ухудшению течения сопутствующих заболеваний и развитию нежелательных явлений. Имеющиеся у больного сопутствующие заболевания с одной стороны, и достаточно большой выбор лекарственных средств – с другой, предполагают необходимость реальной оценки пользы и возможного риска от назначения того или иного медикаментозного средства у конкретного больного. И выбор должен быть за максимально безопасной и эффективной терапией, что особенно актуально при ведении сложных пациентов с отягощенным коморбидным фоном.

Учитывая вышеизложенное, становится понятным достаточно высокий интерес к другой группе лекарственных средств, называемых замедленными симптоматическими препаратами, которые превосходно зарекомендовали себя в артрологической практике. В частности, к этой группе относятся ГА и ХС, которые имеют наиболее высокую доказательную базу по эффективности. В многочисленных клинических исследованиях было показано, что ХС и ГА обладают противовоспалительными свойствами,

что способствует уменьшению болевого синдрома и может быть полезным при лечении ОА и БНС.

Вышеуказанные препараты относятся к медленнодействующим симптоматическим средствам, т.к. их эффект развивается через 8–12 недель применения, но в отличие от НПВП они обладают выраженным последствием. После прекращения лечения эффективность их сохраняется в течение 4–8, а иногда и более недель. Они обладают потенциальным структурно-модифицирующим действием и высокой безопасностью. Более того, данные метаанализов и клинических исследований свидетельствуют о снижении дозы НПВП и анальгетиков на фоне применения ХС и ГА [8].

Последние клинические исследования показали большую эффективность комбинации ХС и ГА по сравнению с монотерапией, что может объясняться их аддитивным действием. По-видимому, некоторые различия в механизмах действия ХС и ГА могут объяснить более выраженную эффективность их комбинации по сравнению с монопрепаратами [9–11]. Синергичный эффект ХС и ГА подтвержден в различных *in vivo* и *in vitro* исследованиях. В исследовании, проведенном Clegg D.O. et al., было показано, что комбинация ГА и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью [10]. В другом исследовании, проведенном относительно недавно, было отмечено, что такая комбинация имела одинаковую эффективность с хорошо известным НПВП целекоксибом после 6 месяцев лечения больных ОА коленных суставов [13].

Доказательством влияния комбинации ХС и ГА на прогрессирование остеоартроза явилось исследование Pelletier et al. [12], в котором было показано, что у боль-

ных, принимавших комбинацию ХС и ГА, через 24 месяца была отмечена меньшая потеря объема хряща по сравнению с больными, не принимавшими такую комбинацию, по данным qMPT. Авторы сделали вывод, что комбинация ХС и ГА замедляет прогрессирование ОА, т. е. обладает структурно-модифицирующим эффектом.

Другое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности ХС, ГА и их комбинации, проводимое в течение 2 лет, также показало наличие структурно-модифицирующего эффекта: комбинация ГА и ХС достоверно замедляла сужение суставной щели коленного сустава [9].

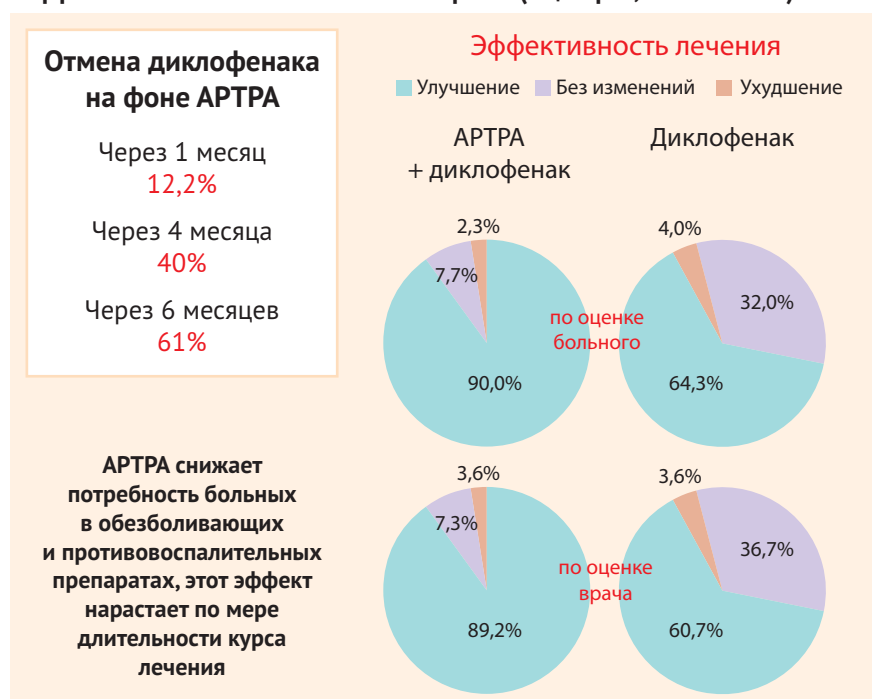
Результаты многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования комбинированного препарата АРТРА, который содержит 500 мг ХС и 500 мг ГА, подтверждают несомненную эффективность и безопасность применения такой комбинации у больных ОА. Изучение клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата АРТРА было проведено у 375 больных с гонартрозом 2–3 стадии в 7-ми ревматологических центрах России, включая Институт ревматологии. Лечение в течение 6 месяцев подтвердило эффективность и высокую безопасность препарата у больных с ОА коленных суставов (рис. 1) [14].

Обладая противовоспалительной и анальгетической активностью, назначение комбинации ХС и ГА может быть полезно при лечении не только ОА, но и БНС с учетом роли воспаления в патогенезе БНС, а структурно-модифицирующие свойства могут реализовываться при поражении фасеточных суставов, которые занимают определенное место в структуре БНС. Еще одно несомненное преимущество этих препаратов заключается в возмож-

ности снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты побочных эффектов, возникающих при приеме НПВП.

В России было проведено многоцентровое открытое наблюдательное проспективное исследование эффективности комбинации ХС и ГА (АРТРА®) при лечении неспецифических БНС в амбулаторной практике 22 городов России (46 центров). В условиях открытого наблюдательного исследования была установлена эффективность комбинации ХС и ГА (АРТРА®) при лечении неспецифической БНС: препарат уменьшал боли при движении и в покое, улучшал функциональный индекс повседневной активности Освестри, обладал высокой эффективностью по оценке терапии пациентом и врачом. Отмечена хорошая переносимость и высокая безопасность препарата. Результаты исследования по анальгетическому действию препарата ока-

Рисунок 1. Многоцентровое открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности АРТРА при ОА (7 центров, 375 больных)



зались очень интересными. В начале исследования для купирования боли различные НПВП принимали 62,3% больных, через 3 месяца лечения препаратом АРТРА лишь 7,3% ($p < 0,0001$) человек не отказались от приема НПВП. И хотя проведенное исследование, с одной стороны, имеет слабые стороны – открытое и неконтролируемое, но, с другой стороны, в крупномасштабном исследовании показано выраженное влияние препарата на неспецифическую БНС, трудоспособность больных и, что особенно важно, на значительное снижение суточной потребности в НПВП (рис. 2) [25, 26].

Новым этапом развития препарата АРТРА стало появление АРТРА МСМ, 1 таблетка которого содержит 400 мг – ХС, 500 мг – ГА, 300 мг – метилсульфонилметана (МСМ), 10 мг – гиалуроната натрия (в пересчете на гиалуроновую кислоту). В последние годы в литературе появились данные об использовании при ОА МСМ, представляющего собой пищевую добавку, относящуюся к комPLEMENTARной и альтернативной медицине по определению Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). МСМ – органическое серосодержащее соединение с выраженным противовоспалительным действием [14]. Содержит 34% натуральной серы и является начальным метаболитом диметилсульфоксида (ДМСО). В организме МСМ участвует в процессах поддержания и восстановления соединительной ткани [15]. Предполагается, что МСМ может обладать некоторыми противовоспалительными, антиатеросклеротическими свойствами, может ингибировать синтез простагландина и влиять на метаболизм эйкозаноидов [16–18].

МСМ, благодаря своим свойствам, широко используется в США для лечения суставной боли, обладает хоро-

шим профилем безопасности, часто сочетается с ХС и ГА. В рандомизированном контролируемом 12-недельном исследовании, в которое было включено 118 больных ОА коленных суставов, разделенных на 4 группы (1-я группа получала 1,5 г МСМ, 2-я группа – 1,5 г ГА сульфата, 3-я группа – комбинацию этих препаратов и 4-я группа – плацебо), было показано достоверное уменьшение боли и индекса Лекена на 33% в первых трех группах на фоне лечения МСМ [15].

Несколько позже Kim L. S. с соавт. [24] в двойном слепо-м плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании 50 больных с ОА коленных суставов (3,0 МСМ 2 раза в день по сравнению с плацебо) отметили уменьшение боли и улучшение функции суставов на фоне приема МСМ практически без побочных явлений.

В 2014 г. Pagonis T.A. с соавт. опубликовали результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности и переносимости МСМ при ОА коленных и тазобедренных суставов у 100 больных. Пациенты получали либо МСМ по 3,0 г 2 раза в день в течение 26 недель, либо плацебо. Было показано, что МСМ улучшал симптоматику ОА по WOMAC и не вызывал нежелательных явлений. Было отмечено, что снижение всех показателей по WOMAC продолжалось в течение всего периода лечения, и за это время не было достигнуто терапевтического плато, что позволило высказать предположение, что применять МСМ нужно более длительный период, чтобы в полной мере оценить эффективность этого препарата [22].

Еще одно исследование, проведенное в Индии, показало эффективность комбинации МСМ с ГА и ХС, принимаемой по 1 таблетке 2 раза в день в течение 12 недель,

Рисунок 2. Лечение хронической боли в спине комбинацией хондроитин сульфат и глюкозамин гидрохлорид (препарат АРТРА)

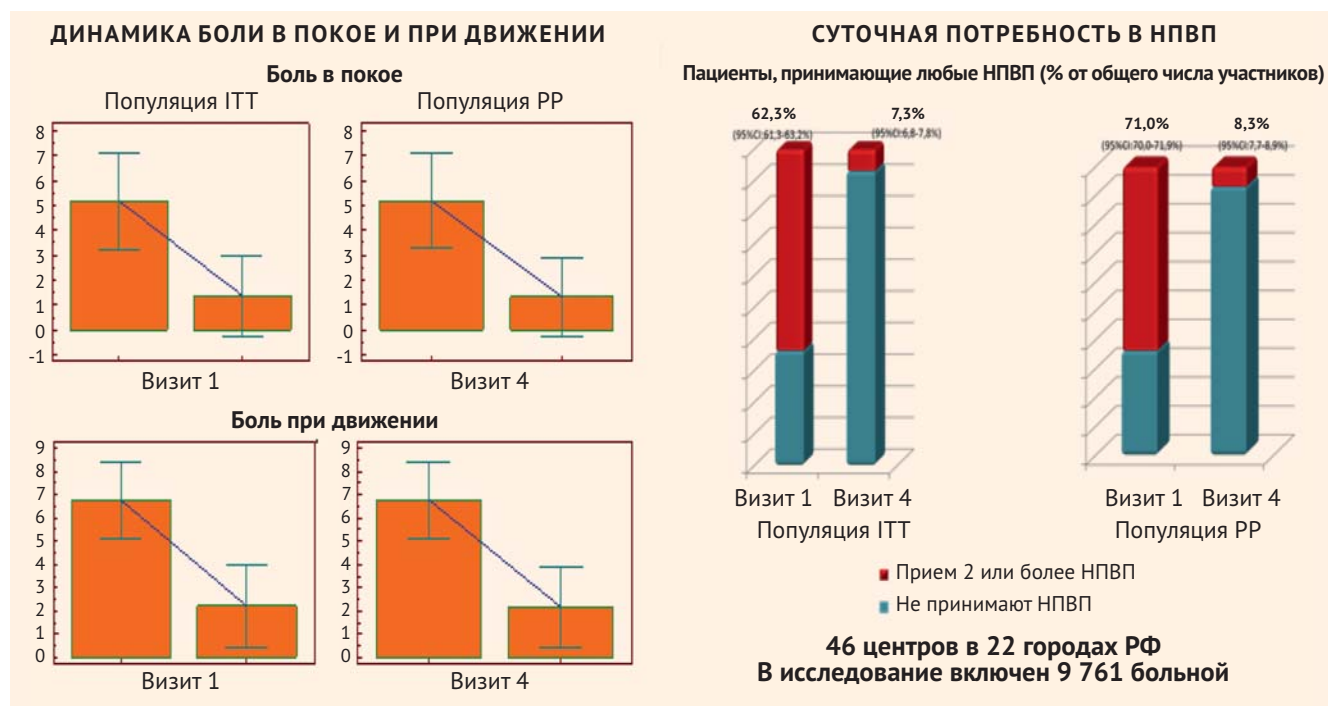
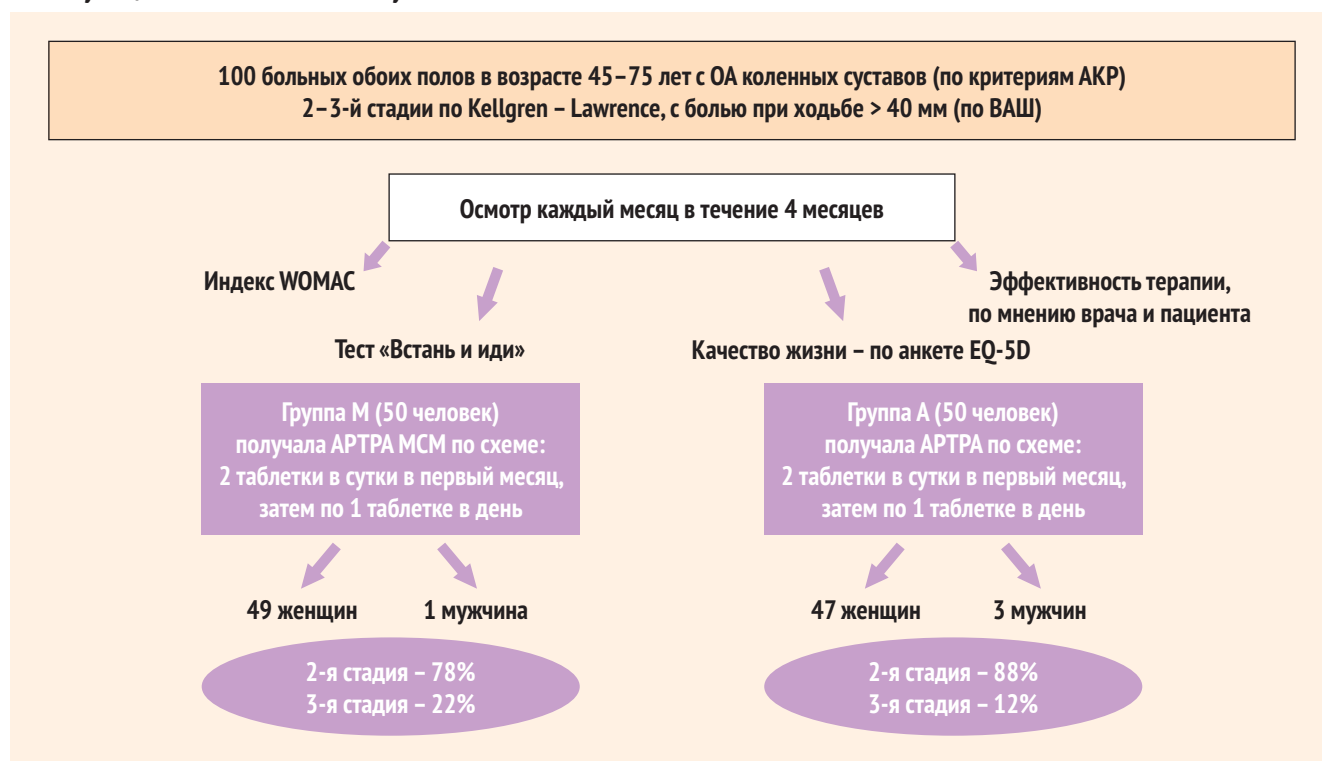


Рисунок 3. Рандомизированное открытое сравнительное изучение эффективности и безопасности препарата АРТРА МСМ у пациентов с ОА коленных суставов

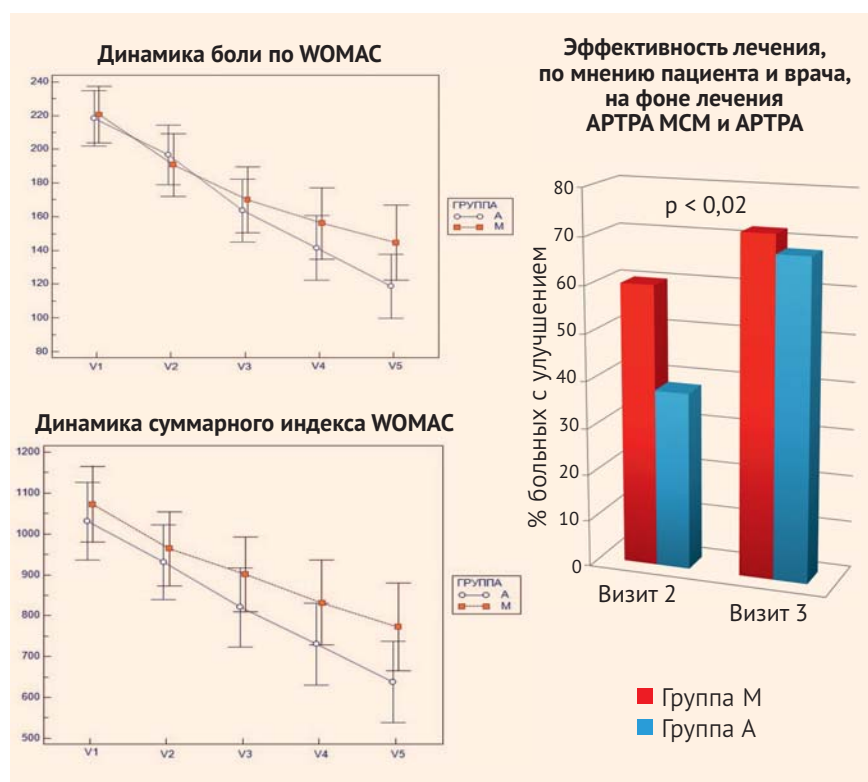


у больных с ОА коленных суставов. Уже с 4-й недели приема у больных было отмечено уменьшение боли и улучшение функции суставов. Побочные явления зафиксированы не были [23].

В рамках многоцентровой программы «Остеоартроз: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» было проведено изучение эффективности, переносимости и безопасности препарата АРТРА МСМ у 50 пациентов по сравнению с препаратом АРТРА у 50 пациентов с ОА коленного сустава 2–3-й ст. по Kellgren – Lawrence при непрерывном приеме в течение 4 месяцев. Больные осматривались ежемесячно, оценивались динамика индекса WOMAC, тест «Встань и иди», эффективность терапии, по мнению врача и пациента, качество жизни по анкете EQ-5D (рис. 3, 4) [27].

Пациенты были рандомизированы и разделены на 2 группы. Группа М получала препарат АРТРА МСМ по схеме: 2 таблетки в сутки первый месяц, затем по 1 таблетке в день.

Рисунок 4. Динамика боли по WOMAC и эффективность лечения на фоне приема АРТРА и АРТРА МСМ



Группа А – препарат АРТРА по той же схеме. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, давности болезни, индексу массы тела и боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Все 100 больных закончили исследование, выбывших больных не зарегистрировано.

Анализ результатов установил достоверное снижение боли по ВАШ в обеих исследуемых группах. Уменьшение интенсивности боли отмечалось уже к концу первого месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения. Сравнение процента изменения значения боли по WOMAC по визитам различий между группами не выявило.

Оба препарата уменьшали скованность уже через месяц терапии, различий в динамике утренней скованности между группами не выявлено.

По влиянию на функциональное состояние суставов и суммарный индекс WOMAC оба препарата также показали сходные результаты: уменьшение показателей отмечалось в обеих группах со второго визита. Улучшение сохранялось по всем составляющим индекса WOMAC на всем протяжении терапии, при этом выявленные различия внутри групп были статистически достоверными. Анализ теста «Встань и иди» (время, потраченное на вставание со стула и прохождение 5 метров) показал достоверное уменьшение затрачиваемого времени в обеих группах, однако в группе М эти различия достигали статистической достоверности уже на втором визите, а в группе А – только на

третьем визите, что свидетельствует о более быстром действии АРТРА МСМ. Это подтверждают и оценки эффективности лечения, приводимые пациентом и врачом, которые практически не отличались друг от друга и показали более быстрое наступление положительного эффекта в группе М: «значительное улучшение» и «улучшение» отметили 60% больных уже на втором визите, в то время как в группе А – только 38% пациентов (различия статистически достоверны, $p = 0,02$). С третьего визита различий по эффективности лечения между группами не выявлено. Переносимость препаратов была очень хорошей, нежелательных явлений практически не было. В исследовании зарегистрировано лишь одно нежелательное явление – запор у пациентки из группы М, что не явилось причиной прерывания или отмены терапии.

Таким образом, результаты наших исследований продемонстрировали равную эффективность препаратов АРТРА МСМ и АРТРА в отношении уменьшения боли, скованности и улучшения функционального состояния суставов при ОА коленных суставов, а в условиях многоцентрового открытого наблюдательного исследования установлена эффективность комбинации ХС и ГА (АРТРА®) при лечении неспецифической БНС. Свойства этих препаратов в сочетании с высоким профилем безопасности позволяют рекомендовать их для лечения ОА и БНС в реальной клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. *Врач*, 2002, 4: 15-9.
- Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. *Научно-практическая ревматология*, 2007, 4: 4-10.
- Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
- Hoy D et al. Low Back Pain Prevalent in Different Parts of the World. *Ann Rheum Dis*. Published online January 30 and March 24, 2014.
- Chou R et al. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 478-91
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for thenon-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(3): 363-88.
- Roelofs P, Deyo R, Koes B, Scholten R van Tulder M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 23(1): CD000396.
- Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*, 2014, 78: 184-187.
- Fransen M, Agalotiis M, Nair L et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*, 2014, 0: 1-8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203954.
- Clegg DO et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*, 2006, 354: 795-808.
- Jomphe C, Gabriac M, Hale TM et al. Chondroitin Sulfate Inhibits the Nuclear Translocation of Nuclear Factor- κ B in Interleukin-1 β -Stimulated Chondrocytes. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2007, 102: 59-65.
- Martel-Pelletier J et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*, 2013, 203906. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
- Hochberg MC, et al. The Multicentric Osteoarthritis inter Vention Study with Sysadoc (MOVES). MOVES Steering Committee. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014, 22: 7-56.
- Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. *ПМЖ*, 2005, 13, 24(248): 1637-1640.
- Kocsis JJ, Harkaway S, Snyder R. Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci*, 1975, 243: 104-109.
- Murav'ev IuV, Venikova MS, Pleskovskaia GN, et al. Effect of dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone on a destructive process in the joints of mice with spontaneous arthritis. *Patol Fiziol Eksp Ter*, 1991, 2: 37-9.
- Engelke UF, Tangerman A, Willemsen MA, Moskau D, Loss S, Mudd SH, Wevers RA. Dimethyl sulfone in human cerebrospinal fluid and blood plasma confirmed by onedimensional (1)H and two-dimensional (1)H-(13)C NMR. *NMR Biomed*, 2005, 18: 331-336.
- Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anticancer Res*, 2003, 23: 453-458.
- Alam SS, Layman DL. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. *Ann N Y Acad Sci*, 1983, 411: 318-320.
- Beilke MA, Collins-Lech C, Sohnle PG. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J Lab Clin Med*, 1987, 110: 91-96.
- Usha P, Naidu M. Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. *Clin Drug Invest*, 2004, 24: 353-363.
- Pagonis TA, Givissis PK, Kritis AC, Christodoulou AC. The Effect of Methylsulfonylmethane on Osteoarthritic Large Joints and Mobility. *International Journal of Orthopaedics*, 2014, 1(1): 19-24.
- Sudha Vidyasagar, Prabhu Mukhyaparna, U Shashikiran, Adiga Sachidananda, Sharath RAO, K Laxminarayana Bairy, Shalini Adiga and B Jayaprakash. Efficacy and Tolerability of Glucosamine Chondroitin Sulphate – Methyl Sulfonyl Methane (MSM) in Osteoarthritis of Knee in Indian Patients. *IJPT*, 2004, 3: 61-65.
- Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2006, 14: 286-294.
- Алексеева Л., Алексеев В., Баринев А., Синх Г. Новые подходы к лечению неспецифических болей в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54(1): 16-20.
- Алексеева Л.И., Шарапова Е.П. Лечение хронической боли в суставах и спине комбинированными препаратами хондроитин сульфатом и глюкозамин гидрохлоридом. *Consilium Medicum*, 2016, 18(2): 62-67.
- Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Пьяных С.Е. Применение АРТРА МСМ ФОРТЕ у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата. *Терапевтический архив*, 2015, 87, 12: 49-54.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Статья посвящена обсуждению возможностей применения комплексного препарата Фезам, содержащего 400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина, в неврологической практике. Преимущество комбинации ноотропного и вазоактивного веществ объясняется сбалансированным разносторонним влиянием на разные звенья патогенеза заболеваний. Пирацетам оказывает влияние на текучесть мембран клеток, нейротрансмиссию, обладает нейропротекторным эффектом, влияет на нейропластичность, энергетический обмен в клетке и сосудистые механизмы (эритроциты, сосудистую стенку и коагуляцию). Второй компонент препарата циннаризин имеет вазодилатирующие свойства, подавляет активность лабиринта и улучшает реологические свойства крови. При обсуждении лекарственного паркинсонизма описываются противоположные эффекты компонентов препарата на дофаминергическую систему. Препарат Фезам показал свою эффективность в профилактическом лечении мигрени (снижение частоты и интенсивности приступов). У пациентов с хронической ишемией головного мозга Фезам улучшал неврологический статус, когнитивные функции, показатели кровотока и качество жизни. Приводятся данные о положительных эффектах Фезама в восстановительном периоде ишемического инсульта с речевыми и умеренными когнитивными расстройствами. Особенности режима дозирования является возможность использования как низко-, так и высокодозной терапии. Препарат показал хорошую переносимость и экономические преимущества по сравнению с применением активных веществ по отдельности.

Ключевые слова: пирацетам, циннаризин, ноотропная терапия, лекарственный паркинсонизм, мигрень, хроническая ишемия головного мозга, астенический синдром, Фезам.

N.V. TITOVA, PhD in medicine

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

POSSIBILITIES TO USE A FIXED COMBINATION OF PIRACETAM AND CINNARIZINE IN NEUROLOGICAL PRACTICE

The article discusses the possibility of using the complex drug Phezam, containing 400 mg of Piracetam and 25 mg of Cinnarizine in neurological practice. The advantage of a combination of nootropic and vasoactive substances is due to a balanced and diversified influence on the different links of pathogenesis diseases. Piracetam targets the turnover of cell membranes, neurotransmission, has a neuroprotective effect, influences the neuroplasticity, the energy exchange in the cage and the vascular mechanisms (blood cells, cardiovascular wall and coagulation). The second component of the drug Cinnarizine has vasodilating properties, suppresses the activity of the labyrinth and improves flow blood properties. When discussing the drug-induced parkinsonism, the opposite effects of the drug components on the dopaminergic system are described. The Phezam has shown its efficacy in the preventive treatment of migraines (reducing of frequency and intensity of seizures). In patients with chronic brain ischemia Phezam improved a neurological status, cognitive functions, blood flow indicators, and quality of life. The positive effects of Phezam during the recovery period of ischaemic stroke with speech and moderate cognitive disorders are reported. The characteristics of the metering regime are the possibility to use low-and high-dosage therapy. The drug showed good tolerability and economic advantages over the use of active substances separately.

Keywords: Piracetam, Cinnarizine, nootropic therapy, drug-induced parkinsonism, migraine, chronic brain ischemia, asthenic syndrome, Phezam.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в неврологии, как и во многих других областях медицины, все большую популярность завоевывают комбинированные препараты, содержащие два активных компонента. В первую очередь это связано с открытием новых механизмов, лежащих в основе неврологических расстройств. Вовлечение нескольких звеньев в патогенез большинства заболеваний нервной системы на практике выражается в необходимости использования препаратов с разными точками приложения, с разными механизмами действия. Как следствие одновременного

назначения нескольких препаратов, невролог нередко сталкивается с проблемой низкой приверженности к лечению. Достижением современной фармакотерапии является разработка и внедрение в клиническую практику препаратов с комбинированным составом, т. е. оптимизация лечебного процесса. Такие лекарственные формы включают в себя активные компоненты со сбалансированным разносторонним влиянием на патологические процессы заболевания, с одной стороны, и в адекватных дозах, не приводящих к усилению побочных эффектов или развитию непредсказуемых фармакологических взаимодействий, с другой стороны. Примером такого сочета-

ния является препарат Фезам (TEVA, Израиль), содержащий ноотропный компонент (пирацетам 400 мг) и вазотропный компонент (циннаризин 25 мг).

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА

В современной нейрофармакологии ноотропные средства являются наиболее бурно развивающейся группой. Ее ярким представителем, «золотым стандартом», эталоном и родоначальником является пирацетам, обладающий очень широким фармакологическим спектром активности. К эффектам препарата относят следующие:

1. Восстановление текучести клеточной мембраны нейронов

Текучесть (или подвижность) – важное свойство липидно-белковой оболочки клетки, обеспечивающее процессы трансмембранного транспорта и работу рецепторов. Взаимодействие пирацетама с мембраной клеток было показано в исследовании, в котором пирацетам частично предотвращал вызванные алкоголем изменения в фосфолипидном слое мембраны [1]. Похожий эффект был получен при исследовании токсического воздействия амилоидных пептидов на мембрану клеток. За счет взаимодействия с фосфолипидами мембран пирацетам уменьшал дестабилизацию и дезорганизацию клеточной оболочки, вызванную амилоидными пептидами [2]. Кроме того, пирацетам может восстанавливать текучесть мембраны в ситуации, когда нормальная подвижность мембраны снижается в связи с естественным процессом старения [3, 4].

2. Влияние на нейротрансмиссию

Пирацетам оказывает влияние на несколько нейротрансмиттерных систем: холинергическую [5–8], серотонинергическую [9], норадренергическую [10] и глутаматергическую [11]. Модуляция этих биохимических систем связана с увеличением количества постсинаптических рецепторов и восстановлением функции этих рецепторов. Учитывая данные о влиянии дисфункции системы ацетилхолина и глутамата на когнитивное снижение, эффекты пирацетама на холинергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию представляют наибольший интерес. На животных моделях пирацетам влияет на уровень ацетилхолина в гиппокампе [8] и увеличивает количество мускариновых холинергических рецепторов в лобной коре у пожилых крыс на 40% [6]. Под влиянием пирацетама нормализовался холинергический дефицит, связанный со старением [5, 7]. Что касается глутаматергических влияний, то пирацетам способен увеличивать плотность NMDA-рецепторов в переднем мозге у стареющих животных и нормализовать связанную со старением повышенную аффинность L-глутамата к NMDA-рецепторам, что является следствием восстановления функции этих рецепторов [11]. Пирацетам также является положительным аллостерическим модулятором ионотропного глутаматного рецептора AMPA [12].

3. Нейропротекторный эффект

В экспериментальных условиях было продемонстрировано, что у животных с токсическим влиянием алкоголя

назначение пирацетама ассоциировано с уменьшением количества маркера повреждения клеточной мембраны – липофусцина [13]. А начало применения пирацетама у животных через 1 ч после вызванного ишемического повреждения коры (и продолжение в течение 3 недель) ассоциировалось с меньшим размером ишемического очага по сравнению с плацебо [14].

4. Эффект на нейропластичность

Под нейропластичностью понимается способность нервной системы к адаптации посредством модификации имеющихся или построения новых нейронных связей и синапсов. Механизмы нейропластичности напрямую вовлечены в процессы памяти и обучения, а также в патогенез нейродегенеративных заболеваний и ишемических повреждений мозга [15]. На моделях алкогольной интоксикации было показано, что под влиянием пирацетама увеличивается количество синапсов в гиппокампе на 20% [16, 17].

5. Влияние на энергетический обмен в клетке

В исследованиях под влиянием пирацетама в мозге усиливается активность аденилатциклазы, которая катализирует превращение АТФ в циклическую АМФ [18, 19], а также повышается синтез цитохрома b5, который является частью механизма переноса электронов в митохондриях [20].

6. Влияние на сосудистые механизмы

■ *Уменьшение адгезии эритроцитов к эндотелию стенки сосудов [21].*

■ *Влияние на сосудистую стенку.*

Было показано, что пирацетам снижает время, необходимое для восстановления нормального диаметра артерии после индуцированного спазма [22]. Есть также данные о стимуляции синтеза простациклина под воздействием пирацетама [23]. Вероятно, вазотропное влияние пирацетама опосредовано этим механизмом, поскольку простациклин является вазодилатирующим веществом и ингибирует агрегацию тромбоцитов [24–27].

■ *Влияние на коагуляцию крови.*

На здоровых добровольцах пирацетам дозозависимо снижал уровень фибриногена и фактора Виллебранда, участвующих в механизмах гомеостаза [23].

■ *Влияние на микроциркуляцию.*

Усиление микроциркуляции в мозге на фоне пирацетама отмечено как на животных моделях, так и у пациентов с острой церебральной ишемией [28, 29]. Вероятнее всего, улучшение микроциркуляции является результатом влияния на эритроциты, тромбоциты, сосудистую стенку и свертываемость крови.

Наряду с пирацетамом, вторым компонентом препарата Фезам является циннаризин, обладающий следующими свойствами:

■ *Блокада медленных кальциевых каналов и связанные с этим вазодилатирующие свойства (в отношении сосудов головного мозга).*

На животных моделях было показано, что циннаризин улучшал функциональные последствия транзиторной глобальной церебральной ишемии [30]. Важной особенно-

стью является отсутствие выраженного влияния на артериальное давление.

■ Влияние на реологические свойства крови: улучшение эластичности эритроцитов за счет блокады входа кальция через стенку эритроцита (уменьшение вязкости крови) [31].

■ Подавление активности лабиринта за счет антигистаминной активности.

Гистамин – наиболее важный нейромедиатор вестибулярной системы. Гиперактивность гистаминовой трансмиссии (активация рецепторов гистамина в области лабиринта, гипоталамуса, стволово-мозжечковой области) играет ключевую роль в патогенезе вестибулярной дисфункции [32]. Данный эффект циннаризина позволяет успешно использовать его в лечении головокружения и вестибулярных нарушений.

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАНИЯ ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА

1. Добавление циннаризина к пирацетаму усиливает антигипоксические свойства последнего. В эксперименте на моделях гипоксии комбинация обладала выраженным противогипоксическим эффектом. При одновременном применении комбинации пирацетама и циннаризина повышение устойчивости тканей к гипоксии превышало эффект от применения активных веществ по отдельности.
2. Сочетанное применение пирацетама и циннаризина оказывает нормотимический эффект: активизирующий эффект пирацетама нивелирует седативное действие циннаризина. Это обеспечивает хорошую переносимость комбинированного препарата. Однако при одновременном приеме лекарственных средств, угнетающих ЦНС (снотворных, транквилизаторов), трициклических антидепрессантов и алкоголя могут усиливаться седативные эффекты, что требует от невролога рационального подхода к комбинированию препаратов и рекомендаций избегать употребления алкоголя во время лечения.

ПРОБЛЕМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПАРКИНСОНИЗМА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЦИННАРИЗИНА

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм – частая причина развития паркинсонизма у пожилых пациентов. Впервые он был описан как следствие приема типичных нейролептиков. Блокаторы кальциевых каналов (циннаризин, флунаризин) также могут приводить к развитию паркинсонизма за счет антагонизма с D2-рецепторами стриатума. Фенотипически лекарственный паркинсонизм на фоне приема циннаризина и флунаризина характеризуется akinetiko-ригидной симптоматикой в сочетании в большинстве случаев с тремором [33]. Исследования показали, что в половине случаев отмена блокатора кальциевых каналов может приводить к полному регрессу клинических симптомов [33–38], что связано с временной обратимой блокадой дофаминергической системы.

Ретроспективное исследование показало, что лучший прогноз после отмены блокаторов кальциевых каналов имели пациенты более молодого возраста, с минимальной ригидностью и наличием двустороннего тремора, в отличие от пациентов, имеющих клинический профиль, сходный с болезнью Паркинсона (БП). Сохранение симптоматики после отмены кальциевых блокаторов объясняют возможным необратимым токсическим повреждением системы дофамина [38] или проявлением скрыто текущего нейродегенеративного процесса. Другими словами, речь идет о дебюте БП у пациента, получающего циннаризин на премоторной стадии заболевания. В пользу последней гипотезы свидетельствует факт об улучшении симптомов на фоне антипаркинсонических препаратов, что говорит о пресинаптической дисфункции в стриатуме, характерной для идиопатической БП [33]. Например, было отмечено, что, кроме блокады D2-рецепторов в полосатом теле, на фоне приема циннаризина может снижаться уровень пресинаптического дофамина и нарушаться работа везикулярного транспортера дофамина [39]. Развитию лекарственно-спровоцированной БП наиболее подвержены пациенты с положительным семейным анамнезом по БП или генетической предрасположенностью к БП или генетической предрасположенностью к БП [40]. Риск развития лекарственного паркинсонизма на фоне циннаризина прямо пропорционален длительности приема [41]. Поэтому для профилактики развития экстрапирамидной симптоматики в настоящее время используется только курсовой прием. С точки зрения влияния на дофаминергическую трансмиссию препарат Фезам содержит 2 активных компонента (пирацетам и циннаризин) с разнонаправленным действием. В моделях на животных пирацетам усиливал пресинаптическую дофаминергическую активность в стриатуме и уменьшал выраженность токсического паркинсонизма [42, 43]. Учитывая противоположное действие пирацетама на дофаминергическую систему, комбинация его с циннаризином может считаться рациональной.

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕЗАМА ПРИ МИГРЕНИ

В терапии мигрени, помимо купирования приступа, при наличии определенных показаний используется профилактическое лечение. Эти показания определяются несколькими факторами: частотой приступов, тяжестью приступов, степенью влияния головной боли на повседневную активность и другими клиническими особенностями. Согласно рекомендациям консорциума по головной боли США [44, 45] показаниями для профилактической терапии мигрени являются:

1. Повторяющиеся приступы мигрени, которые снижают повседневную активность, несмотря на прием купирующих средств (т. е. два приступа или более в месяц, которые вызывают дезадаптацию длительностью 3 дня и более или совсем редкие приступы, но вызывающие более глубокую дезадаптацию).
2. Недостаточная эффективность, побочные эффекты или противопоказания для средств купирования.

3. Чрезмерное использование средств для лечения приступов мигрени.
4. Особые обстоятельства, такие как гемиплегическая мигрень или приступы мигрени с высоким риском стойкого неврологического дефекта.
5. Очень высокая частота головных болей (более 2 раз в неделю) или нарастающая со временем частота приступов с риском развития медикаментозно-индуцированной головной боли в результате повторяющегося использования противомигренозных средств.
6. Желание пациента снизить частоту приступов мигрени.

В настоящее время для снижения частоты и тяжести приступов мигрени могут использоваться разные группы препаратов: бета-блокаторы (пропранолол, метопролол), аспирин (низкие дозы), некоторые группы антидепрессантов (трициклические, ингибиторы моноаминоксидазы), антиконвульсанты (вальпроаты, топирамат, ламотриджин, габапентин). Широко применяются в клинической практике с превентивной целью и блокаторы кальциевых каналов (флунаризин, циннаризин). В исследованиях при сравнении циннаризина с бета-блокатором (пропранолол) и антиконвульсантом (вальпроат) циннаризин продемонстрировал сходную профилактическую эффективность и переносимость [46, 47].

Комбинированный препарат Фезам также изучался у пациентов с мигренью в сравнительном исследовании с циннаризином. Фезам назначался в дозе 1 капсула (400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина) 3 раза в сутки, циннаризин – в дозе 25 мг 3 р/сут. Продолжительность приема составила 12 недель. К концу приема отмечалась достоверная положительная динамика в обеих группах. При приеме циннаризина отмечено снижение частоты приступов с $3,40 \pm 0,81$ до $2,44 \pm 1,22$ в месяц ($p = 0,0005$), при приеме Фезама – с $3,78 \pm 1,03$ до $2,17 \pm 0,95$ ($p < 0,0001$). Также в обеих группах значительно снизилась интенсивность приступов мигрени. При этом на фоне приема Фезама отмечалось достоверно меньше случаев рецидивов головной боли после ее полного купирования по сравнению с циннаризином ($p = 0,0153$). У 50% пациентов из группы Фезама и у 48% пациентов из группы циннаризина было зафиксировано уменьшение частоты мигренозных приступов в месяц на 50% и более. Комбинирование циннаризина с ноотропным веществом (пирацетам) в составе Фезама объясняет полученное улучшение памяти и функции внимания у пациентов, получающих комплексный препарат. Также надо отметить хорошую переносимость Фезама и меньшее количество жалоб на сонливость в этой группе. Таким образом, у пациентов с мигренью Фезам продемонстрировал эффективность и безопасность при профилактическом применении [48].

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕЗАМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ХИМ)

Хроническая ишемия головного мозга обусловлена сложным переплетением множества звеньев патогенеза. Поэтому эффективность терапии зависит от адекватного

выбора препаратов, способных влиять на различные компоненты патологического процесса. В комплексной фармакотерапии ХИМ используются препараты как для постоянного приема (гипотензивные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, препараты, влияющие на такие факторы риска, как атеросклероз, сердечная аритмия, диабет), так и средства для курсового назначения. К последним относят препараты, улучшающие метаболизм мозга, восстанавливающие микроциркуляцию, препараты с ангиопротекторными свойствами, антиоксиданты, которые в амбулаторной практике назначаются чередующимися курсами на срок 2–3 месяца. Включение комбинированного препарата Фезам с двумя активными компонентами (с нейропротекторным, нейротрофическим и вазотропным эффектами) позволяет в пределах одного курса влиять не только на метаболизм мозга, но и на церебральную перфузию.

Для изучения эффективности Фезама при хроническом нарушении мозгового кровообращения было проведено исследование с назначением препарата в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 месяцев в сравнении с монотерапией циннаризином (по 50 мг 3 р/сут), монотерапией пирацетамом (по 800 мг 3 раза в сутки) и терапией нефиксированной комбинацией пирацетама 800 мг и циннаризина 50 мг (3 р/сут). На фоне лечения Фезамом отмечалась положительная динамика как большинства неврологических, так и нейропсихологических показателей, в то время как монотерапия циннаризином или пирацетамом приводила к улучшению значительно меньшего числа параметров. В частности, у 93% пациентов, получающих Фезам, отмечалось уменьшение статической и динамической атаксии (в группе циннаризина – у 56%, в группе пирацетама – у 40%). Субъективные жалобы к концу курса лечения Фезамом также подверглись регрессу: отмечено достоверно снижение среднего рейтингового балла по оценке выраженности головной боли, головокружения, снижения памяти и повышенной утомляемости ($p < 0,05$). Данные гериатрической шкалы Sandoz также продемонстрировали положительные эффекты Фезама: достоверно улучшался балл по таким пунктам, как снижение памяти, депрессия, тревожность, снижение мотиваций, утомляемость, головокружение. Для сравнения: в группе циннаризина было отмечено улучшение только по пункту *головокружение*, в группе пирацетама – по пунктам *снижение памяти*, *снижение мотиваций*, *утомляемость и головокружение*. Несмотря на то что в результате исследования не было выявлено достоверного изменения когнитивных функций по шкале MMSE, при проведении теста Шульте достоверная положительная динамика была отмечена на фоне приема Фезама, а также монотерапии пирацетамом и комбинации пирацетама с циннаризином. Это отражает положительный эффект препарата на такие показатели когнитивных процессов, как внимание и его устойчивость, психическая устойчивость, эффективность работы, степень вырабатываемости. Кроме того, в группах Фезама и монотерапии циннаризином наблюдалось значимое улучшение при проведении кистевых кинетических проб. Использование ультразву-

ковой доплерографии для объективизации мозгового кровообращения подтвердило, что на фоне Фезама отмечается достоверное улучшение показателей кровотока в средней мозговой артерии: пульсационного индекса и коэффициента реактивности кровотока. Подобные же изменения были зафиксированы и у пациентов, получающих циннаризин (в монотерапии или в комбинации с пирацетамом). Положительная динамика клинических и инструментальных показателей в конце курса лечения Фезамом сопровождалась улучшением качества жизни по шкале SF-36: достоверно улучшились показатели «ролевое физическое функционирование» и «физическое функционирование», что связано с улучшением физического состояния пациентов при хорошей переносимости [49].

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФЕЗАМА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Основанием для подобного исследования явился факт наличия множественных неспецифических очагов по данным МРТ у пациентов старше 45 лет с установленным диагнозом *рассеянный склероз*. Их количество увеличивается с возрастом и при наличии факторов риска сосудистых нарушений [50]. Предполагается, что в патогенезе рассеянного склероза сосудистый компонент может влиять на степень диффузной атрофии вещества мозга и прогрессирование функционального дефицита [51].

В конце курса лечения Фезамом по 2 капсулы 3 р/сут в течение 6 недель у пациентов с РС и сосудистыми факторами риска отмечались изменения, сходные по направленности с изменениями в группе сравнения, которую составили пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией. В группе рассеянного склероза отмечалось улучшение субъективного состояния (уменьшение утомляемости, головной боли, головокружения), улучшение микроциркуляции по данным ОФЭКТ (достоверно уменьшался процент снижения уровня перфузии при анализе областей с максимальным снижением перфузии), улучшение показателей церебральной гемодинамики по данным УЗДГ (увеличение систолической и средней скорости кровотока в средней, передней, задней мозговых и в основной артериях) [51]. Дальнейшие исследования по изучению влияния сосудистых нарушений на механизмы нейродегенерации и течение рассеянного склероза могут дать ценную информацию, что позволит планировать терапию с включением в схему заболевания сосудисто-метаболических препаратов.

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ФЕЗАМА НА УМЕРЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ, АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХИМ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Влияние разных режимов дозирования Фезама (1 капсула 3 р/сут или 2 капсулы 3 р/сут) изучалось в рамках наблюдательной программы в условиях реальной клини-

ческой практики у пациентов с ХИМ. Для анализа пациенты были разделены на 2 возрастные группы (50–64 и 65–80 лет), чтобы определить возрастной профиль пациентов, наиболее восприимчивых к большей или меньшей суточной дозе. В исследование были включены больные, у которых преобладающим клиническим синдромом были астенический и синдром умеренного когнитивного снижения. Длительность назначения терапии составила 3 месяца.

На фоне лечения (в течение 3 месяцев) было показано положительное влияние на когнитивную сферу, при этом лучший результат был достигнут у пациентов трудоспособного возраста, и прирост балла в этой группе по шкале МоСА носил дозозависимый характер, т. е. был выше при применении высокодозной схемы приема (2 капсулы 3 р/сут). Хотя в старшей возрастной группе не было выявлено различия в эффектах на когнитивные показатели при применении низко- и высокодозной терапии Фезамом, анализ популяции в целом (без учета возраста) показал, что на фоне большей дозы Фезама отмечался больший прирост балла (медианы) по шкале МоСА, что позволяет рекомендовать высокодозную терапию как более эффективную для коррекции умеренного когнитивного снижения. Стимулирующее влияние препарата и положительная динамика астенического синдрома также была более выраженной в группе трудоспособного возраста и не зависела от суточной дозы препарата. В этом же исследовании было показано значительное улучшение эмоционального фона: увеличение суммарного балла по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), при этом прирост балла был существенно выше при использовании высокодозной терапии в группе трудоспособного возраста. На фоне лечения также уменьшались субъективные жалобы больных (головокружение, шум в ушах, снижение внимания, памяти, шаткость при ходьбе, тяжесть в голове, утомляемость), оцениваемые по субъективному опроснику неврологических расстройств. При анализе возраста и режима дозирования лучший результат был достигнут также в группе более молодых пациентов и при применении высокодозной терапии [52].

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФЕЗАМА ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

С целью изучения эффективности Фезама у пациентов с ишемическим инсультом было проведено сравнительное исследование, в котором изучалось влияние на неврологический и нейропсихологический статус, а также реологические свойства крови и состояние церебрального кровотока. Использовалась высокодозная терапия (6 капсул в сутки) в течение 1 месяца, которую начинали на 7–10-е сутки заболевания после прекращения инфузионного введения препаратов. Группу сравнения составили пациенты, не получающие нейропротективной или метаболической терапии. В конце курса лечения Фезамом по сравнению с группой сравнения, помимо улучшения субъективных симптомов (общее самочувствие, головная

Фезам®

пирацетам+циннаризин

СИНЕРГИЯ ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА¹



Комбинированное лекарственное средство с выраженным антигипоксическим, ноотропным и сосудорасширяющим эффектом¹

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фезам®

Торговое название препарата: Фезам®. **Международное непатентованное название:** Пирацетам + Циннаризин. **Форма выпуска:** Капсулы, 1 капсула содержит в качестве активных веществ - пирацетам 400 мг, циннаризин 25 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Ноотропное средство. Код АТХ: N06BX. **Показания к применению:** Недостаточность мозгового кровообращения (атеросклероз сосудов мозга, восстановительный период ишемического и геморрагического инсульта, черепно-мозговых травм, энцефалопатии различного генеза); Интоксикации; Заболевания центральной нервной системы, сопровождающиеся снижением интеллектуально-мнестических функций (нарушения памяти, внимания, настроения); Состояния после перенесенной черепно-мозговой травмы; Психоорганический синдром с преобладанием признаков астении и адинамии; Астенический синдром психогенного генеза; Лабиринтопатии, синдром Меньера; Профилактика мигрени и кинетозов; В составе комплексной терапии низкой обучаемости у детей с психоорганическим синдромом. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к пирацетаму, циннаризину или к какому-либо из вспомогательных веществ, включенных в состав препарата; тяжелая почечная (клиренс креатинина < 20 мл/мин) и/или печеночная недостаточность; психомоторное возбуждение на момент назначения препарата; хорея Гентингтона; геморрагический инсульт; пациенты с редкими наследственными заболеваниями: непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период лактации; детский возраст до 5 лет. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Обычная доза для взрослых — 1-2 капсулы три раза в день в течение 1-3 месяцев в зависимости от тяжести заболевания. Курс лечения — 2-3 раза в год. Детям (старше 5 лет) — 1-2 капсулы 1-2 раза в день. Курс лечения — 1,5 — 3 месяца. **Побочное действие (Полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению):** Очень редко — реакции гиперчувствительности. Со стороны ЖКТ: в отдельных случаях возможны: усиленное слюноотделение, тошнота, рвота, диарея, боли в животе. Со стороны центральной и периферической нервной системы: гиперкинезия, нервозность, сонливость, депрессия; в единичных случаях — головокружение, головные боли, атаксия, нарушение равновесия, бессонница, замешательство, возбуждение, тревога, галлюцинации. Прочее: повышение сексуальной активности. При длительной терапии у пожилых пациентов возможно появление тремора. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Рег. номер: П N012828/01. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**

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

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Фезам®.

RHEZ-RU-00004-HCP-01032019



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

боль, головокружение), отмечалось объективное улучшение когнитивного статуса, которое выражалось в улучшении регуляторных функций (внимание, переключение с одного задания на другое, включение в задание). Кроме того, на фоне Фезама по сравнению с группой сравнения выявлялась более быстрая динамика восстановления речевых нарушений: улучшалась спонтанная речь, активность включения в речевой процесс, семантическая структура речи, что коррелировало с лучшей динамикой этих функций при анализе речевых нарушений по «Скандинавской шкале инсульта». Ультразвуковая доплерография также подтвердила преимущество назначения Фезама: достоверно улучшались такие показатели гемодинамики, как пульсационный индекс в средней мозговой артерии и коэффициент реактивности кровотока в средней мозговой артерии на гиперкапнию. После окончания курса Фезама менялись и реологические свойства крови. Значимо снижалась спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов. Полученные данные позволили авторам рекомендовать Фезам в остром и раннем восстановительном периодах острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, в клинической картине которых наблюдаются речевые и умеренные когнитивные расстройства [53].

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФЕЗАМ

В современных условиях дефицита финансовых ресурсов здравоохранения все более остро встает проблема фармакоэкономического обоснования при применении лекарственных средств и технологий. В условиях неблагоприятных экономических реалий такой анализ позволяет более рационально подойти к выбору препарата.

2-месячный курс препарата Фезам у пациентов с ХИМ был изучен в исследовании с использованием фармакоэкономического метода анализа эффективности или стоимостного анализа эффективности. Рассчитывалась стоимость «суррогатных точек» (определяемых как клиническое выражение конечных точек) и соотношение «стоимость/эффективность» по сравнению с двумя другими стратегиями лечения – монотерапией пирацетама и монотерапией циннаризина. В качестве «суррогатных точек» использовали регресс неврологических симптомов в баллах, улучшение нейропсихологического статуса по шкале Sandoz, прирост средней скорости кровотока в мозговых артериях по данным УЗДГ. Анализ динамики отдельных клинических показателей и показателей церебральной гемодинамики показал экономические преимущества применения препарата с фиксированной комбинацией пирацетама и циннаризина по сравнению с применением активных веществ по отдельности [54].

ПОКАЗАНИЯ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

Помимо цереброваскулярной недостаточности (ХИМ и восстановительный период острых нарушений мозгового кровообращения), показаниями к применению препа-

рата Фезам являются восстановительный период черепно-мозговых травм, энцефалопатии различного генеза, заболевания, сопровождающиеся снижением когнитивных функций (памяти, внимания), астенический синдром различного генеза (как психогенный, так и на фоне психоорганического синдрома), мигрень (с целью уменьшения частоты и тяжести приступов головной боли), лабиринтопатии и синдром Меньера.

В зависимости от клинических особенностей пациента и патологического состояния препарат может применяться в двух режимах:

1. Низкодозная схема (по 1 капсуле три раза в сутки), что соответствует 1200 мг пирацетама и 75 мг циннаризина в сутки.

Такой режим приема предпочтителен у пожилых пациентов в случае сочетания с факторами риска развития болезни Паркинсона, а также у пациентов с клинической симптоматикой, которая может объясняться предвигательной стадией болезни Паркинсона (например, сочетание снижения обоняния, нарушения поведения в фазу сна с быстрым движением глаз, запоров и депрессии). Низкодозная терапия может быть эффективна также в случае назначения с целью профилактического лечения мигрени и для коррекции астенического синдрома.

2. Высокодозная схема (по 2 капсулы 3 р/сут), что соответствует 2400 мг пирацетама и 150 мг циннаризина в сутки.

Этот режим показан в восстановительном периоде инсульта и при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга. Данную дозировку используют при превалировании в клинической картине когнитивных нарушений, травматическом повреждении головного мозга, а также у молодых пациентов.

Обычно курс лечения составляет 1–3 месяца. Возможно повторение курсов 2–3 раза в год и чередование с курсами других препаратов с отличными механизмами действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинированный препарат Фезам является примером эффективного и безопасного синергического сочетания двух активных компонентов – пирацетама и циннаризина. Включение препарата в курс лечения неврологических заболеваний, требующих приема ноотропных и вазоактивных лекарственных средств, дает возможность пациенту сократить количество таблетированных форм, применяемых в течение дня. Это очень актуально при вынужденной, иногда необоснованной, полипрагмазии. Удобство приема повышает комплаентность больного, позволяет облегчить врачу в реальной клинической практике подбор дозового режима и режима приема. Кроме того, в современных условиях недостаточного финансирования здравоохранения важным остается фармакоэкономический аспект. Комбинация пирацетама и циннаризина в составе комплексного препарата Фезам является экономически целесообразной и может повысить доступность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Fassoulaki A, Kostopanagiotou G, Kaniaris P, Varonos DD. Piracetam attenuates the changes in the surface potential of the phosphatidylcholine monolayer produced by alcohols. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1985, 36: 47-51.
- Mingeot-Leclercq MP, Lins L, Bensliman M, Thomas A, Van Bambeke F, Peuvot J et al. Piracetam inhibits the lipid-destabilising effect of the amyloid peptide Abeta C-terminal fragment. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1609(1): 28-38.
- Müller WE, Koch S, Scheuer K, Rostock A, Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol*, 1997, 53: 135-140.
- Scheuer K, Stoll S, Paschke U, Weigel R, Müller WE. N-methyl-D-aspartate receptor density and membrane fluidity as possible determinants of the decline of passive avoidance performance in aging. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 50: 65-70.
- Müller WE. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G, Mendlewicz J, Eds. Treatment of age-related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation. Int Acad Biomed Drug Res. Basel: Karger 1992, 2: 35-40.
- Pilch H, Müller WE. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology*, 1988, 94: 74-78.
- Stoll L, Schubert T, Müller WE. Age-related deficits of central muscarinic cholinergic receptor function in the mouse: Partial restoration by chronic piracetam treatment. *Neurobiol Aging*, 1992, 13: 39-44.
- Wurtman RJ, Magic SG, Reinstein DK. Piracetam decreases hippocampal acetylcholine levels in rats. *Life Sci*, 1981, 28: 1091-1095.
- Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the age of the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry*, 1980, 15: 150-156.
- Olpe H-R, Steinmann MW. The activating action of vincamine, piracetam and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol*, 1981, 33: 249-251.
- Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*, 1993, 47: 217-222.
- Ahmed A, Oswald R. Piracetam Defines a New Binding Site for Allosteric Modulators of a amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53(5): 2197-2203.
- Paula-Barbosa MM, Brandao F, Pinho MC, Andrade JP, Madeira MD, Cadete-Leite A. The effects of piracetam on lipofuscin of the rat cerebellar and hippocampal neurons after long-term alcohol treatment and withdrawal: A quantitative study. *Alcohol Clin Exp Res*, 1991, 15: 834-838.
- Xerri C, Zennou-Azogui Y. Influence of the postlesion environment and chronic piracetam treatment on the organization of the somatotopic map in the rat primary somatosensory cortex after focal cortical injury. *Neuroscience*, 2003, 118: 161-177.
- Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*, 2005, 11(2): 169-182.
- Brandao F, Cadete-Leite A, Andrade JP, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Piracetam promotes mossy fiber synaptic reorganization in rats withdrawn from alcohol. *Alcohol*, 1996, 13: 239-249.
- Brandao F, Paula-Barbosa MM, Cadete-Leite A. Piracetam impedes hippocampal neuronal loss during withdrawal after chronic alcohol intake. *Alcohol*, 1995, 12: 279-288.
- Grau M, Montero JL, Balasch J. Effect of Piracetam on electrocorticogram and local cerebral glucose utilization in the rat. *General pharmacology*, 1987, 18(2): 205-211.
- Nickolson VJ, Wolthuis OL. Effect of the acquisition-enhancing drug piracetam on rat cerebral energy metabolism. Comparison with naftidrofuryl and methamphetamine. *Biochemical pharmacology*, 1976, 25(20): 2241-2244.
- Tacconi MT, Wurtman RJ. Piracetam: physiological disposition and mechanism of action. *Advances in neurology*, 1986, 43: 675-685.
- Nalbandian RM, Henry RL, Burek CL, Diglio CA, Goldman AL, Taylor GW et al. Diminished adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium by piracetam. *Am J Hematol*, 1983, 15: 147-151.
- Reuse-Blom S. Microcirculation of the pial vessels in the rabbit. *Acta Cardiol*, 1979, 34: 35-36.
- Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 110-118.
- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 1976, 263: 663-665.
- Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res*, 1977, 11: 323-344.
- Moncada S, Higgs EA, Vane JR. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin PGI₂), a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet*, 1977, 1: 18-20.
- Schror K, Link HB, Rosen R, Klaus W, Rosen P. Prostacyclin-induced coronary vasodilation. Interactions with adenosine, cyclic AMP and energy charge in the rat heart in vitro. *Eur J Pharmacol*, 1980, 64: 341-348.
- Herrschaft H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man. *Med Klin*, 1978, 73: 195-202.
- Sato M, Heiss WD. Effect of piracetam on cerebral blood flow and somatosensory evoked potential during normotension and hypotensive ischemia in cats. *Arzneimittelforschung*, 1985, 35: 790-792.
- Poignet H, Beaughard M, Lecoq G, Massingham R. Functional, Behavioral, and Histological Changes Induced by Transient Global Cerebral Ischemia in Rats: Effects of Cinnarizine and Flunarizine. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1989, 9(5): 646-654.
- Deka CVR. Role of Cinnarizine in Peripheral Vertigo. *Vertigo Viewpoint*, 2006, 4(1): 2-4.
- Towse G. Cinnarizine - a labyrinthine sedative. *The Journal of laryngology and otology*, 1980, 94(9): 1009-1015.
- Miguel R, Correia AS, Bugalho P. Iatrogenic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine. *J Parkinsons Dis*, 2014, 4(4): 645-649.
- Benvenuti F, Baroni A, Bandinelli S, Ferrucci L, Corradetti R, Pantaleo T. Flunarizine-induced parkinsonism in the elderly. *J Clin Pharmacol*, 1988, 28: 600-608.
- Garcia-Ruiz PJ, Garcia de Yebenes J, Jimenez-Jimenez FJ, Vazquez A, Garcia Urrea D, Morales B. Parkinsonism associated with calcium channel blockers: A prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol*, 1992, 15: 19-26.
- Jimenez-Jimenez FJ, Orti-Pareja M, Ayuso-Peralta L, Gasalla T, Cabrera-Valdivia F, Vaquero A et al. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: A four-year survey. *Parkinsonism Relat Disord*, 1996, 2: 145-149.
- Negrotti A, Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord*, 1997, 12: 107-110.
- Garcia-Ruiz PJ, Jimenez-Jimenez F, Garcia de Yebenes J. Calcium channel blocker-induced parkinsonism: Clinical features and comparisons with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 1998, 4: 211-214.
- Terland O, Flatmark T. Drug-induced parkinsonism: Cinnarizine and flunarizine are potent uncouplers of the vacuolar H⁺-ATPase in catecholamine storage vesicles. *Neuropharmacology*, 1999, 38(6): 879-882.
- Serrano A, Menendez J, Casarejos M, Solano R, Gallego E, Sanchez M et al. Effects of cinnarizine, a calcium antagonist that produces human parkinsonism, in parkin knock out mice. *Neuropharmacology*, 2005, 49(2): 208-219.
- Fabiani G, Pastro PC, Froehner C. Parkinsonism and other movement disorders in outpatients in chronic use of cinnarizine and flunarizine. *Argivos de neuro-psiquiatria*, 2004, 62(3B): 784-788.
- Budygin EA, Gainetdinov RR, Titov DA, Kovalev GI. The effect of a low dose of piracetam on the activity of the dopaminergic system in the rat striatum. *Eksp Klin Farmakol*, 1996, 59(2): 6-8.
- Zaitone SA, Abo-Elmatty DM, Elshazly SM. Piracetam and vinpocetine ameliorate rotenone-induced Parkinsonism in rats. *Indian J Pharmacol*, 2012, 44(6): 774-779.
- Kaniecki R, Lucas S. Treatment of primary headache: preventive treatment of migraine. In: Standards of care for headache diagnosis and treatment. Chicago (IL): National Headache Foundation, 2004: 40-52.
- Табеева Г.Р. Головная боль: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, 288 с.
- Togha M, Malamiri RA, Rashidi-Ranjbar N, Asa S, Mahvelati F, Ashrafi MR. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine headaches in children: an open, randomized comparative trial with propranolol. *Acta Neurol Belg*, 2012, 112: 51-55.
- Togha M, Rahmat Jirde M, Nilavari K, Ashrafian H, Razeghi S, Kohan L. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy and tolerability. A comparison with sodium valproate. *J Headache Pain*, 2008, 9: 77-82.
- Тарасова С.В., Соколова А.Ю., Тумелевич Б.Ч., Амелин А.В., Скоромец А.А. Сравнительная эффективность Фезама и циннаризина у пациентов с мигренью. *РМЖ*, 2006, 14(22): 1-4.
- Кабанов А.А., Бойко А.Н., Ессыкина Т.А., Шелякина Л.А., Шукин И.А., Батышева Т.Т. и др. Применение Фезама у больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения. *Неврологический журнал*, 2004, 9(2): 65-67.
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*, 1988, 38: 1822-1825.
- Гусев Е.И., Бойко А.Н., Коляк Е.В., Каралкин А.В., Камчатнов П.Р., Мартынов М.Ю. Вклад нарушений микроциркуляции в формирование клинической картины рассеянного склероза у больных старше 45 лет и возможные направления коррекции сосудистой патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2008, 108(5): 25-31.
- Шукин И.А., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Шихкеримов Р.К., Исмаилов А.М., Болотов А.В. и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*, 2016, 18(2): 85-94.
- Арабханова М.А., Пышкина Л.И., Кабанов А.А., Колесникова Т.И., Ясманова А.Н., Мартынов М.Ю. и др. Фезам в комплексном лечении нарушений мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2008, 108(2): 24-26.
- Кабанов А.А., Бойко А.Н., Ессыкина Т.А., Шелякина Л.А., Шукин И.А., Батышева Т.Т. и др. Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения фезамом, пирacetамом и циннаризином. *Трудный пациент*, 2004, 4: 12-17.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЙ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

В статье рассмотрены вопросы боли в нижней части спины – одного из распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Показаны особенности и распространенность болевого синдрома в нижней части спины у детей и подростков, лиц молодого, зрелого и пожилого возраста. Отдельно рассмотрена частота встречаемости данного синдрома у мужчин и женщин. Анализируется тактика ведения пациентов с острой и хронической болью в нижней части спины. Отдельное место отведено нестероидным противовоспалительным препаратам в купировании болевого синдрома.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, половые и возрастные особенности, нестероидные противовоспалительные препараты.

N.V. PIZOVA, MD, Prof., Yaroslavl State Medical University
SOME OF THE PAIN FEATURES AT THE BOTTOM OF THE BACK

The article discusses pain at the bottom of the back as one of the common musculoskeletal diseases. The characteristics and prevalence of pain syndrome at the bottom of the back of children and adolescents, young, mature and old are demonstrated. The frequency of this syndrome for men and women is examined separately. The treatment of patients with acute and chronic pain at the bottom of the back is considered. Nonsteroid anti-inflammatory drugs in the arresting of pain syndrome are given a separate place.

Keywords: pain at the bottom of the back, sexual and age-specific peculiarities, nonsteroid anti-inflammatory drugs.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА, ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Боли в нижней части спины (БНЧС) являются распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата во всех возрастных группах во всем мире [1, 2], и в Европе в частности [3]. Распространенность неспецифических БНЧС в течение жизни может достигать 80%, а годовая распространенность варьирует от 25 до 60% в разных этнических группах [4–6]. Боль в нижней части спины (БНЧС) является глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей до 84% взрослых [7]. Течение БНЧС сильно варьирует, при этом БНЧС может встречаться в виде преходящей или рецидивирующих либо хронических форм [8].

Хроническая неспецифическая БНЧС встречается примерно у 23% лиц с жалобами на боль в пояснице [9, 10]. Женщины чаще страдают БНЧС, и болевой синдром у них выражен сильнее, чем у мужчин. Так, в Польше в 2014 г. БНЧС была зарегистрирована у 28,4% женщин и 21,2% мужчин в возрасте 15 лет и старше [11]. D. Ноу с соавт. [12] оценили распространенность БНЧС из исследования Global Burden of Disease – 2010. В 2010 г. общемировая распространенность после стандартизации по возрасту составляла 9,4%, причем у мужчин этот показатель был выше (10,1%), чем у женщин (8,7%). В Западной Европе распространенность БНЧС составила 15,5% у мужчин и 14,5% у женщин. Соответствующие цифры были 12,6% против 10,3% в Центральной Европе и 12,2% против 10,4% – в Восточной Европе. Распространенность увеличивалась с возрастом, достигая пика примерно в возрасте 80 лет, а затем немного уменьшалась [12]. Перекрестное

исследование пациентов с хронической БНЧС, проведенное J.F. Chenot с соавт. [13], обнаружило более низкий болевой порог ($p = 0,04$) и более длительную хронизацию ($p < 0,001$) у женщин ($n = 1\,310$). Существуют многочисленные экологические и социокультурные факторы, влияющие на роль половой принадлежности к восприятию и ожиданию боли [14].

Несмотря на очень высокую распространенность БНЧС, ее патофизиология плохо изучена и отсутствует связь между результатами исследований и клиническими симптомами [15]. БНЧС определяется как боль, мышечное напряжение или гипоподвижность, локализованные ниже реберного края и выше нижних ягодичных складок, с или без синдромов ишиаса. Неспецифическая БНЧС определяется как боль, не связанная с распознаваемой патологией (например, инфекция, опухоль, остеопороз, ревматоидный артрит, перелом или воспаление). В нескольких исследованиях утверждается, что отсутствие связи между радиографической картиной и болью в основном обусловлено многофакторным характером боли (включая различные биологические, психологические и социальные факторы). Также возможно, что низкая ассоциация обусловлена факторами, которые не были оценены с помощью рутинной визуализации, то есть дегенеративными изменениями в фасетчатых суставах [16, 17], связочным повреждением [18] и изменениями (травматическими или дегенеративными) в параспинальных мышцах [19–22]. Также в исследованиях сообщалось об атрофии и других аномалиях параспинальных мышц у 20–60% лиц с хронической БНЧС [23, 24]. Так, результаты проведенного Кјаег и др. [25] МРТ-исследования показали, что жировая инфильтрация в поясничной области сильно связана с БНЧС у взрослых. Также было обнаружено, что

хроническая БНЧС связана с уменьшением плотности мышечных волокон [21].

Кроме того, факторы риска развития БНЧС подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые и могут быть разделены на индивидуальные и профессиональные. К индивидуальным факторам, связанным с БНЧС, относятся среди прочего пол, возраст, анамнестическое указание на перенесенные травмы нижней части спины и психологические факторы (например, психический стресс, тревога, депрессия и др.) [26, 27]. Кроме того, исследования также показали, что профессиональные факторы связаны с развитием БНЧС [28–30]. Было отмечено, что сидячие или офисные работники в школах, больницах и вооруженных силах имеют высокую распространенность БНЧС [31–33].

Боль в нижней части спины является глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей до 84% взрослых

Y.X.Wáng с соавт. [34] проанализировали 98 исследований, включивших 772 927 субъектов. Все участники исследования были разделены на четыре возрастные группы: (I) группа детей школьного возраста (6–19 лет); (II) группа молодого и среднего возраста (20–50 лет); (III) смешанная возрастная группа (данные исследований не дифференцировали возрастные группы); (IV) группа пожилого возраста (≥50 лет). После того как результаты исследований были скорректированы по количеству участников, коэффициент распространенности БНЧС для женщин и мужчин составил 1,360; 1,127; 1,185 и 1,280 соответственно для четырех групп. Более высокая распространенность БНЧС отмечалась среди девочек школьного возраста, чем среди мальчиков школьного возраста, что, вероятно, объясняется психологическими факторами, женскими гормональными колебаниями и менструациями. По сравнению с субъектами молодого и среднего возраста еще более высокая распространенность БНЧС отмечалась у женщин после менопаузы, чем у мужчин. В 1995 г. A.C. Parageorgiou с соавт. [35] сообщили об исследовании распространенности БНЧС среди 4 501 лиц (возраст 18–75 лет). Распространенность БНЧС за 1 месяц составила 31,2; 33,1; 38,5; 34,9% для возрастной группы 18–29, 30–44, 45–59 и ≥ 60 лет соответственно для мужчин; 32,2; 41,5; 49,2; 43,7% в возрасте 18–29, 30–44, 45–59 и ≥ 60 лет соответственно для женщин. A. Vikat с соавт. [36] при изучении распространенности БНЧС среди школьников в возрасте 12–18 лет показали, что среди 5 063 юношей частота БНЧС составила 20,7%, а среди 6 032 девушек – 33,1%. Сопоставимые результаты были получены в Англии K.D. Watson с соавт. [37], которые среди 667 мальчиков в возрасте 11–14 лет наблюдали БНЧС в 19,0% случаев, а среди 779 девочек такого же возраста – в 28,0% случаев. J. Gourmelen с соавт. [38] при изучении 14 248 лиц обоего пола в возрасте 30–44 лет выявили, что БНЧС в течение ≥ 30 дней на протяжении одного года наблюдалась у 16,4% женщин и у 12,6% мужчин.

Радиологические выявленные признаки дегенерации межпозвонкового диска (МПД) поясничной локализации встречаются достаточно часто у взрослых [6], и неоднократно эти изменения предлагались в качестве одной из основных причин БНЧС [39–41]. Изменения в МПД поясничного отдела позвоночника считаются общим триггером для генерирования боли [42, 43], а боли в пояснице связаны с дегенерацией МПД [44–46]. Несмотря на то что была продемонстрирована ассоциация дегенерации МПД с БНЧС [45, 47], индивидуальные факторы риска развития БНЧС остаются неясными и отсутствует консенсус относительно ассоциации дегенерации МПД с БНЧС [48–51].

Дегенерация поясничного МПД и сопутствующие ей изменения связаны с БНЧС [52]. Дегенерация поясничного МПД является распространенным скелетно-мышечным состоянием, распространенность которого увеличивается с возрастом (25–29 лет). Дегенерация МПД может прогрессировать до образования грыжи МПД, стеноза позвоночного канала и сочетаться с артрозом фасеточных суставов и дегенеративным спондилолистезом. По результатам опубликованных данных 600 аутопсийных образцов у лиц молодого и среднего возраста (молже 50 лет) дегенерация МПД наблюдалась у мужчин со второго десятилетия жизни и встречалась в более раннем возрасте, чем у женщин. Степень выраженности дегенерации МПД также была в целом выше у мужчин [53]. В более позднем гистологическом анализе, проведенном WJ. Łebkowski [54] с исследованием аутопсийного материала 308 поясничных МПД у 57 женщин (средний возраст 41,8 года) и 79 мужчин (средний возраст 42,1 года), было отмечено, что дегенерация МПД впервые становится очевидной на втором десятилетии жизни, и у мужчин она выявляется почти на 10 лет раньше, чем у женщин. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) молодых людей в возрасте 20–22 лет у мужчин наблюдалось значительно более частое перерождение поясничного МПД [55]. Однако после менопаузы, которая в среднем наступает у женщин в возрасте около 49–50 лет, дегенерация поясничных МПД у женщин происходит значительно быстрее, чем у мужчин [56–58]. Все эти процессы сопровождаются БНЧС.

БНЧС определяется как боль, мышечное напряжение или гипоподвижность, локализованные ниже реберного края и выше нижних ягодичных складок, с или без синдромов ишиаса

Сообщалось, что ожирение, курение и род деятельности ассоциируются с развитием БНЧС, хотя взаимосвязь эта была статистически незначима [59–62]. С другой стороны, в нескольких исследованиях предлагалось генетически опосредованное влияние на развития БНЧС [47], хотя данные остаются ограниченными.

Поясничный спондилез характеризуется дегенерацией МПЖ и остеофитозом и более распространен среди людей среднего и пожилого возраста [41, 63–70]. Поясничный спондилез может вызывать боль в пояснич-

ном отделе [41, 63, 64, 69, 71, 72]. Предыдущие исследования показали, что распространенность поясничного спондилеза колеблется от 38 до 85% [41, 63–69, 71–76]. Данные исследований свидетельствовали о том, что поясничный спондилез связан с возрастом [41, 63–69, 71–76], ожирением [65, 66, 69, 74] и костной массой [77–79]. С другой стороны, в некоторых исследованиях не выявлено связи с ожирением [67, 71]. M. Mariconda с соавт. [80] обнаружили значительную положительную корреляцию между ультразвукографическими параметрами пяточной кости и балльной шкалой дегенеративного возраста, которая в основном отражает дегенерацию МПД только у мужчин, что указывает на то, что ассоциации могут различаться между полами. S. Muraki с соавт. [69] показали, что у женщин в возрасте ≥ 60 лет распространенность рентгенографического поясничного спондилеза (оценка степени спондилеза по Kellgren-Lawrence (KL): $KL \geq 2$, $KL \geq 3$) и болей в пояснице составляла 70,7; 52,1 и 31,2% соответственно при широкомасштабном популяционном исследовании в Японии. O'Neill с соавт. сообщили, что остеофиты чаще всего встречаются у женщин на уровне L2/3, а P.A. Kramar уточнил, что остеофиты и сужение позвоночного канала наиболее распространены у женщин на уровне L4/5 [66, 68]. Teraguchi с соавт. [74] сообщили, что распространенность дегенерации МПД в поясничном отделе позвоночника с использованием МРТ была самой высокой у женщин на уровне L4/5. Эти различия могут быть вызваны различиями в этнической принадлежности, определением поясничного спондилеза или применяемым методом оценки (рентгенограмма или МРТ).

По результатам опубликованных данных 600 аутопсийных образцов у лиц молодого и среднего возраста (моложе 50 лет) дегенерация МПД наблюдалась у мужчин со второго десятилетия жизни и встречалась в более раннем возрасте, чем у женщин

Недавно было показано, что эстроген играет важную роль в модуляции боли [81]. Боли в пояснице нередко встречаются у женщин после менопаузы, и предлагается их связь с эстрогеном. Однако наблюдательные исследования, изучавшие влияние экзогенных эстрогенов на боль в нижней части спины (БНЧС), показали противоречивые результаты. В некоторых клинических исследованиях, посвященных изучению взаимосвязи между экзогенным использованием эстрогенов и симптомами болей в спине, сообщалось об отрицательном эффекте [82–84], в то время как был отмечен благоприятный эффект [85], а также отсутствие четкой ассоциации [86]. Механизмы, посредством которых эстроген модулирует боли в спине, представляются очень сложными.

Боль, связанная с патологией МПД, является достаточно частой среди всех случаев хронической боли в спине [87], что создает значительную социально-экономическую нагрузку на систему здравоохранения. Однако механизм

дискогенных болей в пояснице остается неясным [88, 89]. Некоторые исследования показали влияние эстрогена на состояние МПД [90]. Кроме того, снижение эстрогена во время менопаузы способствует прогрессивному уменьшению высоты МПД [91]. Вещество Р, секретируемое нервами и воспалительными клетками, представляет собой тахикинин, который служит в качестве нейротрансмиттера и сенсорного маркера, связанного с болью [92], и может участвовать в развитии боли при воспалении различных тканей [93–95]. Вещество Р также обнаружено в поясничных МПД у людей. Следовательно, МПД могут быть генератором боли [96]. Также сообщалось о влиянии эстрогена на экспрессию субстанции Р в синовиальной оболочке суставов при остеоартрите, что дало сведения об участии эстрогена в развитии хронической боли при остеоартрите [97].

В настоящее время имеются сообщения, что эстроген может влиять на метаболизм МПД и связанных с ним структур, таких как кости и суставные хрящи [98, 99]. Гораздо больше распространенность хронических болевых состояний отмечена у женщин, чем мужчин, что указывает на возможную связь между эстрогеном и патогенезом боли [100]. Некоторые авторы показали, что менопауза может ускорить старение МПД. Эстроген может предотвратить дегенерацию и сохранить структуру МПД. Дефицит эстрогена может вызвать дегенерацию диска у женщин в постменопаузе и способствовать развитию боли в пояснице, связанной с дегенерацией МПД [101]. Влияние эстрогена может быть специфичным [102, 103]. 17β -эстрадиол усиливает связывание мусцимола с ГАМК-А-рецепторами в спинном мозге у самок крыс и уменьшает содержание субстанции Р [104]. Эстрадиол может оказывать антиноцицептивное действие посредством взаимодействия с α -2-рецепторами и серотониновыми рецепторами в модели воспалительной гипералгезии у крыс [105]. Также показано, что овариэктомия может индуцировать гипералгезию, и лечение эстрогеном может оказать положительное влияние на организм женщины при отсутствии яичников [106–108]. Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование показало, что применение эстрогена только у женщин в постменопаузе может снизить частоту боли в суставах [100].

ЛЕЧЕНИЕ

Тактика ведения пациента с БНЧС зависит от длительности (острое или хроническое) болевого синдрома (рис.) [109, 110]. Терапия пациентов с острой БНЧС основана на принципах доказательной медицины и включает в себя: 1) информирование пациента; 2) исключение постельного режима; 3) назначение доказанного эффективного лечения (медикаментозное и немедикаментозное); 4) коррекцию тактики ведения при ее неэффективности в течение 4–12 нед. [111, 112].

При острой БНЧС, наряду с информированием пациента о причине боли, ее благоприятном исходе, целесообразности сохранения двигательной активности, назнача-

ются лекарственные средства. Важной задачей является максимально быстрое и эффективное купирование боли [113, 114]. Для этого в арсенале терапевта имеются три основные группы лекарственных препаратов, оказывающих прямое обезболивающее действие: «простой» анальгетик, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоидные анальгетики. В исследовании Cochran (2008) была проанализирована эффективность НПВП при острой и хронической БНЧС с включением 65 РКИ (всего 11 237 пациентов), из которых 42% были признаны как работы хорошего методического качества.

М. Mariconda с соавт. обнаружили значительную положительную корреляцию между ультрасонографическими параметрами пяточной кости и балльной шкалой дегенеративного возраста, которая в основном отражает дегенерацию МПД только у мужчин, что указывает на то, что ассоциации могут различаться между полами

Вывод, представленный экспертами, – НПВП однозначно эффективны как при острой, так и при хронической БНЧС [115]. В комбинации с НПВП часто используются миорелаксанты внутрь или парентерально. Доказано, что при острой боли в нижней части спины добавление к стандартной терапии (анальгетики или НПВП) миорелаксантов приводит к более быстрому регрессу боли, мышечного напряжения и улучшению подвижности позвоночника [112]. В случае невропатической боли (радикулопатия) эффективно использование противосудорожных средств, среди которых высокой эффективностью обладает прегабалин.

Какова бы ни была причина развития БНЧС, периферический компонент развития боли тесно связан с процессами локального тканевого повреждения и воспаления. Синтез простагландинов, являющихся важнейшими медиаторами воспаления и боли и ответственных за первичную сенситизацию ноцицепторов, контролируется, как известно, циклооксигеназой (ЦОГ-2). Этот фермент является основной «мишенью» для НПВП, как неселективных (традиционных, н-НПВП), так и селективных ингибиторов ЦОГ-2 (с-НПВП) [116, 117]. Основной механизм действия НПВП заключается в блокировании фермента, участвующего в синтезе медиаторов (посредников) воспаления и боли, а также в расширении сосудов. ЦОГ-2-селективные НПВП имели меньше побочных эффектов, чем неселективные [118]. Селективные

ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, целекоксиб, валдекоксиб, мелоксикам, лорноксикам), обладая противовоспалительной и анальгезирующей активностью, обеспечивают большую безопасность у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛОКСИКАМА

Одним из селективных ингибиторов ЦОГ-2 является Амелотекс (международное непатентованное название мелоксикам) – НПВП, относящийся к классу оксикамов, производных энолиевой кислоты, оказывающий анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Амелотекс селективно ингибирует ферментативную активность ЦОГ-2, подавляет синтез простагландинов в области воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках, реже вызывает эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта по сравнению с неселективными НПВП [119]. Амелотекс выпускается в виде раствора для внутримышечного введения №3, 5 и 10 (1 ампула (1,5 мл) содержит в качестве активного вещества 15 мг мелоксикама), таблеток 15 мг №10 и 20, суппозиторий ректальных 7,5 и 15 мг №6 и безрецептурного геля для наружного применения 30 и 50 г.

Мелоксикам характеризуется низкой частотой желудочно-кишечных и других осложнений даже при длительном применении [120]. При острой боли в спине быстрый

Рисунок. Терапия пациентов с острой БНЧС



эффект могут дать внутримышечные инъекции препарата по 15 мг/сут в течение 3–10 дней или суппозитории ректальные, затем возможен длительный прием препарата в виде таблеток по 7,5–15 мг/сут [120]. Снять болевой синдром, уменьшить воспаление помогают препараты для местного лечебного воздействия, выпускаемые для удобства использования и с целью минимизации побочных эффектов в форме крема или геля. Таким препаратом является Амелотекс гель, обладающий противовоспалительным и обезболивающим действием, при включении в терапию позволяет ускорить достижение лечебного эффекта и избежать суммирования побочных эффектов от разных НПВП.

Снять болевой синдром, уменьшить воспаление помогают препараты для местного лечебного воздействия, выпускаемые для удобства использования и с целью минимизации побочных эффектов в форме крема или геля

В настоящее время накоплен положительный опыт применения инъекционной формы Амелотекса при лечении острой боли, вызванной патологией суставов и позвоночника [121]. Курс лечения Амелотексом по 15 мг (1,5 мл) внутримышечно 1 раз в день приводит к быстрому исчезновению боли или снижению ее интенсивности, улучшению двигательной активности при отсутствии существенных побочных эффектов. В другом открытом

контролируемом исследовании [122] Амелотекс (15 мг/сут внутримышечно) показал одинаковую с диклофенаком натрия (75 мг/сут внутримышечно) эффективность в отношении снижения интенсивности боли, выраженности вертебрального синдрома и ограничения повседневной активности у пациентов с острой люмбагией и сопутствующей АГ I степени. При применении Амелотекса в течение 10 дней в указанной дозе достоверного повышения АД не отмечено. Таким образом, можно констатировать высокую эффективность, хорошую переносимость Амелотекса в дозе 15 мг/сут внутримышечно при лечении острой скелетно-мышечной боли в спине у пациентов с АГ I стадии. О.Г. Гутянским было проведено исследование, в котором препарат, назначаемый сначала в виде инъекционной формы, а затем внутрь, показал свою эффективность у всех без исключения больных в отношении как выраженности болевого синдрома, так и показателей качества жизни (вопросник Освестри) и депрессии (оценка по шкале депрессии Бека) [123]. Важно, что применение препарата в комбинированной терапии боли оказалось высокоэффективным у пациентов как с радикулопатией, так и без нее. Применение Амелотекса по схожей схеме у больных с БНЧС показало свою эффективность и в ряде других аналогичных исследований [123–126].

При хронической боли в спине большое место отводится методам немедикаментозного лечения. Для уменьшения интенсивности боли применяют НПВП, опиоидные анальгетики, миорелаксанты, антидепрессанты.



ЛИТЕРАТУРА

- Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. *Pain*, 2000, 84: 95-103.
- Brooks PM. The burden of musculoskeletal disease – a global perspective. *Clin Rheumatol*, 2006, 25: 778-81.
- European Commission Special Eurobarometer. European Commission, 2007: 272e.
- McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007, 21: 403-25.
- Louw QA, Morris LD, Grimmer-Somers K. The prevalence of low back pain in Africa: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*, 2007, 8: 105.
- Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet*, 1999, 354: 581-5.
- Balagué F. Non-specific low back pain. *Lancet*, 2012, 379(9814): 482-91.
- Von Korf M. Studying the natural history of back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1994, 19(18 Suppl): 2041S-2046S.
- Walker BF, Muller R, Grant WD. Low back pain in Australian adults: the economic burden. *Asia Pac J Public Health*, 2003, 15(2): 79-87.
- Krismer M, van Tulder M. Low back pain (non-specific). *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007, 21(1): 77-91.
- Raciborski F, Gasik R, Kłak A. Disorders of the spine. A major health and social problem. *Reumatologia*, 2016, 54(4): 196-200.
- Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 968-974.
- Chenot JF, Becker A, Leonhardt C, et al. Sex differences in presentation, course, and management of low back pain in primary care. *Clin J Pain*, 2008, 24: 578-84.
- Robinson ME, Riley JL 3rd, Myers CD, et al. Gender role expectations of pain: relationship to sex differences in pain. *J Pain*, 2001, 2: 251-7.
- Kader DF, Wardlaw D, Smith FW. Correlation between the MRI changes in the lumbar multifidus muscles and leg pain. *Clinical Radiology*, 2000, 55(2): 145-149.
- Kalichman L, Hunter DJ. Lumbar facet joint osteoarthritis: a review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2007, 37(2): 69-80.
- Kalichman L, Li L, Kim DH et al. Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population. *Spine*, 2008, 33(23): 2560-2565.
- Zhang J-F, Liu C, Yu H-J, Ma J-J, Cai H-X, Fan S-W. Degenerative changes in the interspinous ligament. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 2014, 48(6): 661-666.
- Kalichman L, Hodges P, Li L, Guermazi A, Hunter DJ. Changes in paraspinal muscles and their association with low back pain and spinal degeneration: CT study. *European Spine Journal*, 2010, 19(7): 1136-1144.
- Cooper RG, St Clair Forbes W, Jayson MIV. Radiographic demonstration of paraspinal muscle wasting in patients with chronic low back pain. *Rheumatology*, 1992, 31(6): 389-394.
- Demoulin C, Crielaard J-M, Vanderthommen M. Spinal muscle evaluation in healthy individuals and low-back-pain patients: a literature review. *Joint Bone Spine*, 2007, 74(1): 9-13.
- McLoughlin RF, D'Arcy EM, Brittain MM, Fitzgerald O, Masterson JB. The significance of fat and muscle areas in the lumbar paraspinal space: a CT study. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1994, 18(2): 275-278.



Таблетки 7,5 мг №20
15 мг №10, №20

ЛСР-007059/09 от 07.09.2009



Раствор для внутримышечного
введения, 15 мг/1,5 мл
№3, №5, №10

ЛСР-004199/08 от 30.05.2008

**И спина не болит,
и суставы в порядке!**

АМЕЛОТЕКС®
мелоксикам



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

23. Chakera TM, McCormick CC. Radiology and low back pain. *Australian Family Physician*, 1995, 24(4): 576-582.
24. Cypress BK. Characteristics of physician visits for back symptoms: a national perspective. *American Journal of Public Health*, 1983, 73(4): 389-395.
25. Kjaer P, Bendix T, Sorensen JS, Korsholm L, Leboeuf-Yde C. Are MRI-defined fat infiltrations in the multifidus muscles associated with low back pain? *BMC Medicine*, 2007, 5: 2.
26. Kindler LL, Jones KD, Perrin N et al. Risk factors predicting the development of widespread pain from chronic back or neck pain. *J Pain*, 2010, 11: 1320-8.
27. Noormohammadpour P, Mansournia MA, Asadi-Lari M et al. A subtle threat to urban populations in developing countries: low back pain and its related risk factors. *Spine*, 2016, 41:27: 618.
28. Paksaichol A, Janwantanakul P, Purepong N et al. Office workers' risk factors for the development of non-specific neck pain: a systematic review of prospective cohort studies. *Occup Environ Med*, 2012, 69: 610-8.
29. Yang H, Hitchcock E, Haldeman S et al. Workplace psychosocial and organizational factors for neck pain in workers in the United States. *Am J Ind Med*, 2016, 59: 549-60.
30. Yang H, Haldeman S, Nakata A et al. Work-related risk factors for neck pain in the US working population. *Spine*, 2015, 40: 184-192.
31. Chiu TT, Lam PK. The prevalence of and risk factors for neck pain and upper limb pain among secondary school teachers in Hong Kong. *J Occup Rehabil*, 2007, 17: 19-32.
32. De Loose V, Burnotte F, Cagnie B et al. Prevalence and risk factors of neck pain in military office workers. *Mil Med*, 2008, 173: 474-9.
33. Erick PN, Smith DR. Low back pain among school teachers in Botswana, prevalence and risk factors. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, 15: 359.
34. Wáng YX, Wáng JQ, Káplár Z. Increased low back pain prevalence in females than in males after menopause age: evidences based on synthetic literature review. *Quant Imaging Med Surg*, 2016, 6(2): 199-206.
35. Papageorgiou AC, Croft PR, Ferry S, Jayson MI, Silman AJ. Estimating the prevalence of low back pain in the general population. Evidence from the South Manchester Back Pain Survey. *Spine*, 1995, 20: 1889-94.
36. Vikat A, Rimpela M, Salminen JJ, Rimpela A, Savolainen A, Virtanen SM. Neck or shoulder pain and low back pain in Finnish adolescents. *Scand J Public Health*, 2000, 28: 164-73.
37. Watson KD, Papageorgiou AC, Jones GT, Taylor S, Symmons DP, Silman AJ, Macfarlane GJ. Low back pain in schoolchildren: occurrence and characteristics. *Pain*, 2002, 97: 87-92.
38. Gourmelen J, Chastang JF, Ozguler A, Lanoe JL, Ravard JF, Leclerc A. Frequency of low back pain among men and women aged 30 to 64 years in France. Results of two national surveys. *Ann Readapt Med Phys*, 2007, 50: 640-4, 33-9.
39. Kjaer P, Leboeuf-Yde C, Korsholm L, et al. Magnetic resonance imaging and low back pain in adults: a diagnostic imaging study of 40-year-old men and women. *Spine*, 2005, 30: 1173-80.
40. Natarajan RN, Williams JR, Lavender SA, et al. Relationship between disc injury and manual lifting: a poroelastic finite element model study. *Proc Inst Mech Eng H*, 2008, 222: 195-207.
41. Cheung KM, Karppinen J, Chan D, et al. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34: 934-40.
42. Urban JPG, Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5(3): 120-30.
43. Burke JG. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators. *J Bone Joint Surg (Br)*, 2002, 84-B(2): 196-201.
44. Luoma K. Low back pain in relation to lumbar disc degeneration. *Spine*, 2000, 25(4): 487-92.
45. de Schepper EI. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: the influence of age, gender, and individual radiographic features. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2010, 35(5): 531-6.
46. Livshits G. Lumbar disc degeneration and genetic factors are the main risk factors for low back pain in women: the UK Twin Spine Study. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(10): 1740-5.
47. MacGregor AJ, Andrew T, Sambrook PN, et al. Structural, psychological, and genetic influences on low back and neck pain: a study of adult female twins. *Arthritis Rheum*, 2004, 51: 160-7.
48. 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: 69-73.
49. Jarvik JJ, Hollingworth W, Heagerty P, et al. The Longitudinal Assessment of Imaging and Disability of the Back (LAIDBack) Study: baseline data. *Spine*, 2001, 26: 1158-66.
50. Carragee EJ, Alamin TF, Miller JL, et al. Discographic, MRI and psychosocial determinants of low back pain disability and remission: a prospective study in subjects with benign persistent back pain. *Spine J*, 2005, 5: 24-35.
51. Kalichman L, Kim DH, Li L, et al. Computed tomography-evaluated features of spinal degeneration: prevalence, intercorrelation, and association with self-reported low back pain. *Spine J*, 2010, 10: 200-8.
52. Raastad J, Reiman M, Coeytaux R, Ledbetter L, Goode AP. The association between lumbar spine radiographic features and low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 44: 571-85.
53. Miller JA, Schmatz C, Schultz AB. Lumbar disc degeneration: correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1988, 13: 173-8.
54. Łebkowski WJ. Autopsy evaluation of the extent of degeneration of the lumbar intervertebral discs. *Pol Merkur Lekarski*, 2002, 13: 188-90.
55. Takatalo J, Karppinen J, Niinimäki J, Taimela S, Näyhä S, Järvelin MR, Kyllönen E, Tervonen O. Prevalence of degenerative imaging findings in lumbar magnetic resonance imaging among young adults. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34: 1716-21.
56. Wang YX, Griffith JF. Effect of menopause on lumbar disk degeneration: potential etiology. *Radiology*, 2010, 257: 318-20.
57. Wang YX, Griffith JF, Ma HT, Kwok AW, Leung JC, Yeung DK, Ahuja AT, Leung PC. Relationship between gender, bone mineral density, and disc degeneration in the lumbar spine: a study in elderly subjects using an eight-level MRI-based disc degeneration grading system. *Osteoporos Int*, 2011, 22: 91-6.
58. Wáng YX. Postmenopausal Chinese women show accelerated lumbar disc degeneration compared with Chinese men. *Journal of Orthopaedic Translation*, 2015, 3: 205-11.
59. Battié MC, Videman T. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetics. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88(Suppl 2): 3-9.
60. Macfarlane GJ, Pye SR, Finn JD, et al. Investigating the determinants of international differences in the prevalence of chronic widespread pain: evidence from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 690-5.
61. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, et al. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med*, 2010, 123: 87e7-35.
62. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, et al. The association between obesity and low back pain: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2010, 171: 135-54.
63. Lawrence JS. Disc degeneration. Its frequency and relationship to symptoms. *Ann Rheum Dis*, 1969, 28: 121-138.
64. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis*, 1989, 48: 271-280.
65. Symmons DP, van Hemert AM, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. A longitudinal study of back pain and radiological changes in the lumbar spines of middle aged women. II. Radiographic findings. *Ann Rheum Dis*, 1991, 50: 162-166.
66. O'Neill TW, McCloskey EV, Kanis JA, Bhalla AK, Reeve J, Reid DM, Todd C, Woolf AD, Silman AJ. The distribution, determinants, and clinical correlates of vertebral osteophytosis: a population based survey. *J Rheumatol*, 1999, 6: 842-848.
67. Hassett G, Hart DJ, Manek NJ, Doyle DV, Spector TD. Risk factors for progression of lumbar spine disc degeneration: the Chingford Study. *Arthritis Rheum*, 2003, 48: 3112-3117.
68. Kramer PA. Prevalence and distribution of spinal osteoarthritis in women. *Spine*, 2006, 31(24): 2843-2848.
69. Muraki S, Oka H, Akune T, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N. Prevalence of radiographic lumbar spondylosis and its association with low back pain in elderly subjects of population-based cohorts: the ROAD study. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 1401-1406.
70. Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, Bresnahan BW, Chen LE, Deyo RA, Halabi S, Turner JA, Avins AL, James K, Wald JT, Kallmes DF, Jarvik JG. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *Am J Neuroradiol*, 2015, 36: 811-816.
71. Chaiwanichsiri D, Jiamworakul A, Jitapunkul S. Lumbar disc degeneration in Thai elderly: a population-based study. *J Med Assoc Thai*, 2007, 90: 2477-2481.
72. Kellgren JH, Lawrence JS. Osteoarthrosis and disk degeneration in an urban population. *Ann Rheum Dis*, 1958, 17: 388-397.
73. Yoshimura N, Dennison E, Wilman C, Hashimoto T, Cooper C. Epidemiology of chronic disc degeneration and osteoarthritis of the lumbar spine in Britain and Japan: a comparative study. *J Rheumatol*, 2000, 27: 429-433.
74. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Minamide A, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Takiguchi N, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M. Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population-based cohort: the Wakayama

- Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22: 104-110.
75. Horikawa K, Kasai Y, Yamakawa T, Sudo A, Uchida A. Prevalence of osteoarthritis, osteoporotic vertebral fractures, and spondylolisthesis among the elderly in a Japanese village. *J Orthop Surg*, 2014, 14: 9-12.
 76. Witt I, Vestergaard A, Rosenklint A. A comparative analysis of x-ray findings of the lumbar spine in patients with and without lumbar pain. *Spine*, 1984, 9: 298-300.
 77. Kinoshita H, Tamaki T, Hashimoto T, Kasagi F. Factors influencing lumbar spine bone mineral density assessment by dual-energy X-ray absorptiometry: comparison with lumbar spinal radiogram. *J Orthop Sci*, 1998, 3: 3-9.
 78. Miyakoshi N, Itoi E, Murai H, Wakabayashi I, Ito H, Minato T. Inverse relation between osteoporosis and spondylosis in postmenopausal women as evaluated by bone mineral density and semiquantitative scoring of spinal degeneration. *Spine*, 2003, 28: 492-495.
 79. Harada A, Okuizumi H, Miyagi N, Genda E. Correlation between bone mineral density and intervertebral disc degeneration. *Spine*, 1998, 23: 857-861.
 80. Mariconda M, Lotti G, Fava R, Midolo R, Longo C, Milano C. Quantitative ultrasound measurements of the calcaneus in the prediction of lumbar spine degeneration. *Eur Spine J*, 2004, 13: 346-353.
 81. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain*, 2007, 132(Suppl 1): S3-12.
 82. Brynhildsen JO, Bjors E, Skarsgard C, Hammar ML. Is hormone replacement therapy a risk factor for low back pain among postmenopausal women? *Spine (Phila Pa 1976)*, 1998, 23(7): 809-13.
 83. Musgrave DS, Vogt MT, Nevitt MC, Cauley JA. Back problems among postmenopausal women taking estrogen replacement therapy: the study of osteoporotic fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2001, 26(14): 1606-12.
 84. Wijnhoven HA, de Vet HC, Smit HA, Picavet HS. Hormonal and reproductive factors are associated with chronic low back pain and chronic upper extremity pain in women – the MORGEN study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(13): 1496-502.
 85. Kyllonen ES, Vaananen HK, Vanharanta JH, Heikkinen JE. Influence of estrogen-progestin treatment on back pain and disability among slim premenopausal women with low lumbar spine bone mineral density. A 2-year placebo-controlled randomized trial. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1999, 24(7): 704-8.
 86. Papadokostakis G, Katonis P, Damilakis J, Hadjipavlou A. Does raloxifene treatment influence back pain and disability among postmenopausal women with osteoporosis? *Eur Spine J*, 2005, 14(10): 977-81.
 87. Freemont AJ. The cellular pathobiology of the degenerate intervertebral disc and discogenic back pain. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(1): 5-10.
 88. Hughes SP, Freemont AJ, Hukins DW, McGregor AH, Roberts S. The pathogenesis of degeneration of the intervertebral disc and emerging therapies in the management of back pain. *J Bone Joint Surg Br*, 2012, 94(10): 1298-304.
 89. Peng B, Wu W, Hou S, Li P, Zhang C, Yang Y. The pathogenesis of discogenic low back pain. *J Bone Joint Surg Br*, 2005, 87(1): 62-7.
 90. Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat MP. Estrogens and the intervertebral disc. *Menopause Int*, 2009, 15(3): 127-30.
 91. Gambacciani M, Pepe A, Cappagli B, Palmieri E, Genazzani AR. The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal reduction in intervertebral disk height. *Climacteric*, 2007, 10(4): 298-305.
 92. Harrison S, Geppetti P. Substance p. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33(6): 555-76.
 93. Ozturk N, Erin N, Tuzuner S. Changes in tissue substance P levels in patients with carpal tunnel syndrome. *Neurosurgery*, 2010, 67(6): 1655-60, discussion 60-1.
 94. Hong SK, Han JS, Min SS, et al. Local neurokinin-1 receptor in the knee joint contributes to the induction, but not maintenance, of arthritic pain in the rat. *Neurosci Lett*, 2002, 322(1): 21-4.
 95. Gradl G, Finke B, Schattner S, Gierer P, Mittlmeier T, Vollmar B. Continuous intra-articular application of substance P induces signs and symptoms of experimental complex regional pain syndrome (CRPS) such as edema, inflammation and mechanical pain but no thermal pain. *Neuroscience*, 2007, 148(3): 757-65.
 96. Yamauchi K, Inoue G, Koshi T, et al. Nerve growth factor of cultured medium extracted from human degenerative nucleus pulposus promotes sensory nerve growth and induces substance p in vitro. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34(21): 2263-9.
 97. Yoshida A, Morihara T, Matsuda K, et al. Immunohistochemical analysis of the effects of estrogen on intraarticular neurogenic inflammation in a rat anterior cruciate ligament transection model of osteoarthritis. *Connect Tissue Res*, 2012, 53(3): 197-206.
 98. Li X, Phillips FM, An HS, et al. The action of resveratrol, a phytoestrogen found in grapes, on the intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008, 33(24): 2586-95.
 99. Sniekens YH, Weinans H, van Osch GJ, van Leeuwen JP. Oestrogen is important for maintenance of cartilage and subchondral bone in a murine model of knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(5): R182.
 100. Chlebowski RT, Ciriello DJ, Eaton CB, et al. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause*, 2013, 20(6): 600-8.
 101. Wang YX, Griffith JF. Menopause causes vertebral endplate degeneration and decrease in nutrient diffusion to the intervertebral discs. *Med Hypotheses*, 2011, 77(1): 18-20.
 102. Micevych P, Eckersell CB, Holland K, Smith A. Induction of CCK mRNA levels in the limbic-hypothalamic circuit: time course and site-specific effects of estrogen. *J Neurobiol*, 1996, 30(4): 465-79.
 103. Pajot J, Ressot C, Ngom I, Woda A. Gonadectomy induces site-specific differences in nociception in rats. *Pain*, 2003, 104(1-2): 367-73.
 104. Duval P, Lenoir V, Moussaoui S, Garret C, Kerdellue B. Substance P and neurokinin A variations throughout the rat estrous cycle, comparison with ovariectomized and male rats: II. Trigeminal nucleus and cervical spinal cord. *J Neurosci Res*, 1996, 45(5): 610-6.
 105. Okuda K, Iwasaka H, Hagiwara S, et al. The antinociceptive effects of estradiol on adjuvant-induced hyperalgesia in rats involve activation of adrenergic and serotonergic systems. *J Anesth*, 2011, 25(3): 392-7.
 106. Mannino CA, South SM, Quinones-Jenab V, Inturrisi CE. Estradiol replacement in ovariectomized rats is antihyperalgesic in the formalin test. *J Pain*, 2007, 8(4): 334-42.
 107. Martinez-Gomez M, Cruz Y, Salas M, Hudson R, Pacheco P. Assessing pain threshold in the rat: changes with estrus and time of day. *Physiol Behav*, 1994, 55(4): 651-7.
 108. Sanoja R, Cervero F. Estrogen modulation of ovariectomy-induced hyperalgesia in adult mice. *Eur J Pain*, 2008, 12(5): 573-81.
 109. Пизова Н.В. Боль в нижней части спины: алгоритм действий. *Медицинский совет. В поликлинике*, 2014, 11: 56-59.
 110. Пизова Н.В. Принципы терапии спондилогенной дорсалгии с учетом коморбидности. *Ремедиум*, 2015, 3: 44-48.
 111. Эрдес Ш.Ф. и др. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики. М.: КомплектСервис, 2008.
 112. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 2006, 15(2): 169-91.
 113. Пизова Н.В. У Вашего пациента боль в нижней части спины. Что делать? *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2013, 1: 69-74.
 114. Пизова Н.В. Факторы риска развития боли в нижней части спины у взрослых. *Журн. Consilium Medicum. Неврология-Ревматология*, 2013, 2(15): 29-34.
 115. Roelofs P, Deyo R, Koes B et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008, 1: CD000396.
 116. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006.
 117. Camu F. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation. *Drug*, 2003, 63(Suppl.): 1-7.
 118. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. *Spine*, 2008, 33: 1766-1774.
 119. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению боли в спине. М., 2006, 62 с.
 120. Degner F, Lanes S, van Ryn J et al. Pharmacological and clinical profile meloxicam. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. Eds Vane J.R., Botting R.M. London: William Harvey Press, 2001.
 121. Елисеев М.С. Перспективы применения современного противовоспалительного препарата мелоксикам (Амелотекс) в клинической практике. *Современная ревматология*, 2008, 4: 54-8.
 122. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Применение Амелотекса для лечения пациентов с острой скелетно-мышечной болью в спине и артериальной гипертензией I степени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2011, 3(3): 46-50.
 123. Гутянский О.Г. Применение препаратов Амелотекс и КомплигамВ в поликлинической практике у больных с болевым синдромом в области спины. *РМЖ*, 2010, 18(8): 483-6.
 124. Костина Т.Л. Купирование болевого синдрома в комплексной терапии у пациентов с диагнозом поясничный остеохондроз, синдром люмбагоишалгии. *РМЖ*, 2010, 18(26): 1526-7.
 125. Логинова Г.В. Клиническая эффективность применения препаратов Амелотекс® и КомплигамВ® при вертеброгенной люмбагоишалгии. *Трудный пациент*, 2010, 8(3): 35-8.
 126. Суворова И.Ю. Амелотекс в лечении хронических болевых синдромов в спине. *Современная ревматология*, 2010, 3: 43-46.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

ПРИМЕНЕНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФОРМ ВАЛЬПРОАТОВ В ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ

Хроническое неинфекционное расстройство деятельности мозга – эпилепсия – одно из самых распространенных неврологических заболеваний во всем мире, которое характеризуется повторными приступами с разнообразными клиническими проявлениями. Эпилепсия имеет весомые экономические последствия с точки зрения удовлетворения потребностей в медицинских услугах, преждевременной смертности и утраченной трудоспособности. Эпилепсия требует длительной терапии, которая играет решающую роль в выздоровлении пациента и вносит ощутимый вклад в качество жизни. В этом плане одними из наиболее изученных препаратов выбора при разных вариациях как парциальной, так и генерализованной формы эпилепсии являются вальпроаты. В статье приведена экономическая оценка применения таблетированной формы наиболее распространенных лекарственных препаратов вальпроевой кислоты, а также показана возможная минимизация затрат (экономия бюджета) при переходе на наиболее экономически выгодный вариант терапии.

Ключевые слова: эпилепсия, монотерапия, вальпроаты, вальпроевая кислота, Конвулекс.

P.A. BALUNOV, Remedium

PHARMACO-ECONOMIC EVALUATION OF THE USE OF VALPROATES IN TABLET FORMS IN EPILEPSY THERAPY

Chronic non-communicable disorder of the brain - epilepsy - is one of the most common neurological diseases in the world and characterized by repeated attacks with a variety of clinical manifestations. Epilepsy has significant economic consequences in terms of meeting health care needs, premature mortality and lost ability to work. Epilepsy requires long-term therapy, which plays a crucial role in the patient's recovery and makes a tangible contribution to the quality of life. In this respect, one of the most studied choices in different variants of both partial and generalized forms of epilepsy is valproates. The article provides an economic assessment of the use of the tablet form of the most common valproic acid drugs, as well as the possible minimization of costs (budget savings) in the transition to the most economically advantageous option of therapy.

Keywords: epilepsy, monotherapy, valproates, valproic acid, Convuleks.

Хроническое неинфекционное расстройство деятельности мозга – эпилепсия – одно из самых распространенных неврологических заболеваний во всем мире, которое характеризуется повторными приступами с разнообразными клиническими проявлениями. Оно не имеет возрастных ограничений, и на сегодняшний день во всем мире около 50–65 млн человек страдает этим заболеванием [1, 2].

Несколько лет назад Международная лига против эпилепсии (ILAE) обновила определение эпилепсии, и сейчас рекомендуется ставить данный диагноз на основании одного неспровоцированного приступа с высокой вероятностью рецидивов. Также было принято, что заболевание может считаться «разрешившимся», если припадки не повторялись последние 10 лет и последние 5 лет не происходил прием противоэпилептических лекарств [3].

Эпилепсия требует длительной терапии, которая играет решающую роль в выздоровлении пациента и вносит ощутимый вклад в качество жизни. Эпилепсия имеет весомые экономические последствия с точки зрения удовлетворения потребностей в медицинских услугах, преждевременной смертности и утраченной трудоспособности [1]. Социальную стигматизацию и дискриминацию, которые окружают людей с данной патологией, часто бывает труднее искоренить, чем сами эпилеп-

тические припадки. Данное заболевание налагает значительное бремя не только на отдельных людей, но и на общество в целом. Затраты на диагностику, госпитализацию, проблемы с трудоустройством, ухудшение качества жизни окружающих, кто вынужден заниматься уходом, – все это и многие другие факторы увеличивают не только прямые медицинские, но и косвенные и нематериальные затраты [4].

Лечение эпилепсии основано на ежедневном приеме эффективных противоэпилептических лекарственных препаратов. После многолетнего успешного лечения (2–5 лет), при условии отсутствия припадков, прием лекарств может быть приостановлен [1]. Основным принципом лечения является назначение монотерапии препаратом первого поколения. Старт терапии – крайне важный этап, так как правильность подбора адекватного варианта терапии может укрепить уверенность пациента в положительном исходе лечения, а неверный подбор препарата, наоборот, может посеять сомнения в верности поставленного диагноза, действиях врача и положительном исходе лечения. С учетом того, что не всегда на первом визите в ЛПУ можно со 100%-ной вероятностью определить форму эпилепсии и идентифицировать все типы приступов у каждого конкретного пациента, то выбор первого варианта терапии должен основываться на принципе подбора ЛП с максимально широким спектром действия [5].

В этом плане одним из наиболее изученных препаратов выбора при разных вариациях как парциальной, так и генерализованной формы эпилепсии являются вальпроаты [5]. Они имеют многолетний опыт применения и включены во все международные и российские клинические рекомендации, стандарты лечения и протоколы ведения больных [6–10].

Так как эпилепсии подвержены разные группы лиц вне зависимости от пола и возраста, то крайне важно обеспечить доступность лекарственной терапии для любой социально-экономической группы больных. Одним из механизмов решения проблемы доступности лекарственной терапии и минимизации пробелов в лечении является доступность качественных противоэpileптических препаратов-дженериков как на госпитальном, так и розничном сегменте рынка.

По данным IMS Health, за первые 11 месяцев 2016 г. в РФ всего было продано около 3,5 млн упаковок препаратов вальпроевой кислоты (что на 20% больше аналогичного показателя позапрошлого года). Из них 3,2 млн (94%) приходится на 5 торговых наименований – это Депакин Хроносфера, Депакин хроно, Конвулекс, Энкорат хроно и Вальпарин ХР. Отдельно стоит отметить, что 2,1 млн упаковок в группе топ-5 приходится на таблетированную лекарственную форму вальпроевой кислоты, которая представлена 4 торговыми наименованиями из пяти – это Вальпарин ХР, Депакин хроно, Конвулекс и Энкорат хроно.

Учитывая высокие темпы роста данного сегмента рынка, а также популярность данных четырех препаратов вальпроевой кислоты, особо актуальным становится их сравнительный анализ, в том числе и с фармакоэкономической точки зрения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью данной работы является сравнительный анализ применения оригинальных и дженерических форм вальпроевой кислоты с точки зрения фармакоэкономической эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе были проанализированы таблетированные формы следующих лекарственных препаратов вальпроевой кислоты (табл. 1).

Так как все представленные препараты включены в перечень ЖНВЛП, то для расчета стоимости годового

курса монотерапии были использованы данные по стоимости упаковок из следующего источника: Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 06.02.2017).

Все анализируемые препараты в указанной лекарственной форме были представлены в основном в двух дозировках: 300 и 500 мг. Для унификации полученных данных расчеты проводились исходя из средней стоимости 1 мг действующего вещества каждого из представленных лекарственных препаратов.

При анализе учитывались только прямые медицинские затраты на препараты вальпроевой кислоты в режиме монотерапии. Прочие расходы принимались равные, так как было сделано допущение, что препараты одного МНН, исходя из принципов биоэквивалентности, обладают схожим профилем эффективности и безопасности и сопутствующие не прямые медицинские и немедицинские затраты будут равными.

Для расчета среднесуточной дозировки использовалась следующая общепринятая терапевтическая схема:

Вес пациента	60 кг
ССД (20 мг/кг/сут)	1 200 мг

С учетом того, что эффективность препаратов находится на одном уровне, целесообразно провести сравнительный анализ объемов затрат и оценить показатель упущенных возможностей при переходе на более экономически эффективную альтернативу.

Анализ «минимизации затрат» – частный случай анализа «стоимость – эффективность», при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью.

Результаты работы были представлены в виде показателей «минимизации затрат» (CMR – cost-minimization ratio) и «упущенных возможностей» (Q), которые рассчитывались по формулам:

$$CMR = DC1 - DC2, \text{ где}$$

CMR – показатель разницы затрат;

DC1 – прямые затраты при применении более затратной медицинской технологии;

DC2 – прямые затраты при применении менее затратной медицинской технологии.

Таблица 1. Таблетированные формы препаратов вальпроевой кислоты

Вальпарин ХР	Депакин хроно	Конвулекс	Энкорат хроно
Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой	Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой	Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой	Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой
«Торрент Фармасьютикалз Лтд» (Индия)	«Санофи Винтроп Индустрия» (Франция)	«Г.Л. Фарма ГмбХ» (Австрия)	«Сан Фармасьютикалз Лтд» (Индия)
Срок хранения: 3 года	Срок хранения: 3 года	Срок хранения: 5 лет	Срок хранения: 3 года

Таблица 2. Стоимость упаковок лекарственных препаратов

Торговое наименование	Дозировка	№ (кол-во)	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость 1 мг, руб.	Средняя стоимость 1 мг, руб.
Вальпарин ХР	300 мг	№30	156,37	0,0174	0,0190
		№100	532,84	0,0178	
	500 мг	№30	312,9	0,0209	
		№100	993,34	0,0199	
Депакин хроно	300 мг	№100	920,74	0,0307	0,0309
	500 мг	№30	465,71	0,0310	
Конвулекс	300 мг	№50	252,51	0,0168	0,0168
	500 мг	№50	420,85	0,0168	
Энкорат хроно	300 мг	№30	147,25	0,0164	0,0176
	500 мг	№30	283,5	0,0189	

$$Q = CMR/DC2, \text{ где}$$

Q – показатель упущенных возможностей;

CMR – показатель разницы затрат;

$DC2$ – прямые затраты при применении менее затратной медицинской технологии.

Для более наглядной оценки экономической выгоды был произведен теоретический перерасчет стоимости приобретения годового курса таблетированных препаратов вальпроевой кислоты для города-миллионника с учетом уровня заболеваемости эпилепсией на территории Российской Федерации по данным ВОЗ (0,3%; 2,98 на 1 000 населения) [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В сравнительной таблице 2 приведены стоимости упаковок анализируемых лекарственных препаратов, взятых из Госреестра предельных отпускных цен на ЖНВЛП, а также средняя стоимость 1 мг действующего вещества.

С учетом среднесуточной дозы были произведены расчеты стоимости 1-го дня терапии и годового курса монотерапии анализируемыми препаратами в таблетированной форме. Зелеными ячейками отмечены препараты с минимальной стоимостью курса (табл. 3 и 4).

Стоит также отметить, что на фоне максимальной стоимости оригинального препарата (Депакин хроно) минимальный уровень цены показал Конвулекс – австрийский препарат, опередив по данному показателю индийские дженерики, обычно отличающиеся самыми низкими расценками (табл. 3).

Как видно из таблицы, наиболее экономически выгодным препаратом вальпроевой кислоты является австрийский препарат Конвулекс, который дешевле не только французского Депакина хроно, но и индийских аналогов Вальпарин ХР и Энкорат хроно. Экономия при использовании препарата Конвулекс представлена в таблице 4.

Из данных расчетов видно, что применение препарата Конвулекс позволит сэкономить 934,6 147,349 руб. по отношению к препаратам Вальпарин ХР, Депакин хроно и Энкорат хроно соответственно. А показатель «упущенных возможностей» (Q) определяет, скольким дополнительно пациентам можно назначить годовой курс терапии при переходе с более затратных препаратов вальпроевой кислоты на менее затратные. Например, на бюджеты, позволяющие провести годовые курсы терапии у 100 человек препаратами Вальпарин ХР, Депакин хроно и Энкорат хроно, можно пролечить препаратом Конвулекс 113, 183 и 105 пациентов соответственно.

Далее для наглядности был произведен расчет затрат на закупку годового курса препаратов вальпроевой кислоты в гипотетическом городе России с населением в 1 млн человек с учетом средних показателей заболеваемости эпилепсией по данным ВОЗ (2,98 на 1 000 населения). На рисунке представлены затраты для покупки анализируемых препаратов 2 980 пациентами.

Из полученных данных видно, что, выбирая Конвулекс в качестве основного препарата вальпроевой кислоты, можно сэкономить от 1 до 18 млн руб.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе настоящего анализа данные дают основания сделать вывод о фармакоэкономическом преимуществе препарата Конвулекс по сравнению с другими лекарственными препаратами вальпроевой кислоты при лечении эпилепсии в режиме монотерапии. Являясь дженериком австрийской компании, он более выгоден в использовании как по отношению к оригинальному препарату вальпроевой кислоты французского производителе-

Таблица 3. Стоимость лечения одного пациента

Торговое наименование	Стоимость дня терапии одного пациента	Стоимость годового курса терапии одного пациента (365 дней; ССД = 1200 мг)
Вальпарин ХР	22,76 руб.	8 307 руб.
Депакин хроно	37,04 руб.	13 521 руб.
Конвулекс	20,20 руб.	7 373 руб.
Энкорат хроно	21,16 руб.	7 722 руб.

Рисунок. Стоимость годового курса монотерапии для города-миллионника (2 980 пациентов с эпилепсией), руб.

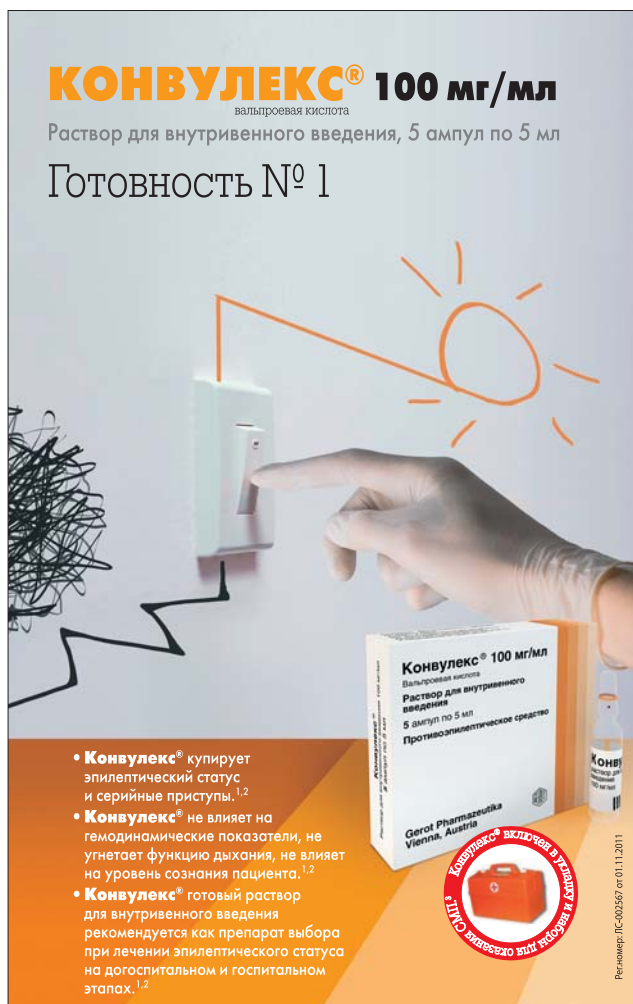
Таблица 4. Сравнительная стоимость лечения препаратами вальпроевой кислоты

Торговое наименование	Стоимость годового курса терапии одного пациента	CMR	Q
Конвулекс	7 373 руб.		
Вальпарин ХР	8 307 руб.	934 руб.	13%
Депакин хроно	13 521 руб.	6 147 руб.	83%
Энкорат хроно	7 722 руб.	349 руб.	5%

ля, так и по отношению к двум индийским дженерикам, включенным в данное исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ минимизации затрат показал, что наиболее экономически эффективным таблетированным препаратом вальпроевой кислоты является австрийский препарат Конвулекс, характеризующийся минимальными затратами на годовой курс монотерапии. При одинаковых затратах применение препарата Конвулекс обеспечит лечение дополнительно 83% пациентов по сравнению с препаратом Депакин хроно и дополнительно 13 и 5% пациентов по сравнению с индийскими дженериками Вальпарин ХР и Энкорат хроно соответственно.



Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КОНВУЛЕКС®

[illegible]

Литература: 1. В.А. Карлов, А.В. Лебедева, А.М. Сидоров, В.Л. Бараташвили, В.Е. Хомятов. «Опыт применения инъекционной формы валпройевой кислоты (конвулекс) у больных с серийными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом на догоспитальном этапе». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2012г (специальный «Эпилепсия»): 53-9.

2. М.М. Одинак, И.В. Литвиненко, И.А. Волков, Д.В. Савистов и др. «Сравнительный анализ эффективности противосудорожных препаратов при эпилептическом статусе». Скорая медицинская помощь, Том 16 №1, 2015:424-32. Приказ МЗ РФ № 36н от 22.01.2016 г. «Об утверждении требований к комплекции лекарственных препаратов и медицинских изделиях из полимеров и наборов для оказания скорой медицинской помощи» (зарегистрировано в Минюсте РФ 24.02.2016 № 41191)

Информация предназначена для работников здравоохранения. Реклама.

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

VALEANT

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Эпилепсия. Информационный бюллетень. Февраль 2017 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/>
2. Joe Sirven. Who Gets Epilepsy? Epilepsy Foundation. <http://www.epilepsy.com/learn/epilepsy-101/who-gets-epilepsy>.
3. Fisher RS. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
4. Strzelczyk A. Neurologist adherence to clinical practice guidelines and costs in patients with newly diagnosed and chronic epilepsy in Germany. *Epilepsy & Behavior*, 2016 Nov, 64(A): 75-82.
5. Воронкова К.В. Проблемы в лечении пациентов с эпилепсией и их решение. *Эпилепсия*, http://medi.ru/epilepsy/1517_art2.htm.
6. Приказ МЗ и СР РФ №174 от 28 февраля 2005 г. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным эпилепсией.
7. Glauser T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 54(3): 551-563, March 2013.
8. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. NICE. 11 January 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
9. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией. 2015 г.
10. Протокол ведения больных. Эпилепсия. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*, 2005, 3: 4-73.
11. Гехт А.Б., Хаузер В.А., Милчакова Л.Е., Гусев Е.И. Эпидемиология эпилепсии в Российской Федерации. Материалы X съезда неврологов с международным участием. Н. Новгород. 2012. 277.

А.Н. БАРИНОВ¹, к.м.н., К.А. МАХИНОВ², Д.О. РОЖКОВ¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова² Академия интервенционной медицины, Межрегиональная ассоциация специалистов паллиативной и интервенционной медицины, Москва

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ

ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Неспецифическая боль в спине продолжает оставаться одной из ведущих причин финансово-экономических затрат в развитых странах. Нарастание популярности интервенционных методов лечения боли связано с высокой эффективностью и быстротой купирования симптомов заболевания. Однако применение инвазивных методов может быть чревато серьезными осложнениями, особенно в тех случаях, когда врачи не понимают механизмы действия лекарственных веществ и совершают ошибки в выборе тактики терапии. Комплексный персонифицированный подход к лечению пациента с болью в спине требует прежде всего выбора неинвазивных и максимально безопасных методов профилактики, лечения и реабилитации.

Ключевые слова: неспецифическая боль в спине, эпидемиология, патогенез, циклооксигеназа, гематоэнцефалический барьер, центральная сенситизация, дорсалгия, миофасциальный синдром, фасеточный синдром, дисфункция крестцово-подвздошного сочленения, малоинвазивное лечение, интервенционная терапия.

A. N. BARINOV¹, PhD in medicine, K. A. MAKHINOV², D. O. ROZHKOV¹¹ Sechenov First Moscow State Medical University² Academy of Interventional Medicine, Interregional Association of Specialists in Palliative and Interventional Medicine, Moscow

SOME ASPECTS OF DIAGNOSING AND TREATMENT OF NONSPECIFIC BACK PAIN

Non-specific back pain continues to be one of the leading causes of financial and economic costs in developed countries. The increasing popularity of interventional methods of pain treatment is linked to the high efficiency and rapid arresting of the disease symptoms. However, the use of invasive methods can be fraught with serious complications, especially when doctors do not understand the mechanisms for operation of drugs and make mistakes in the choice of therapy. A comprehensive, personalized approach to treating the patient with back pain requires, above all, the choice of non-invasive and safest methods of prevention, treatment and rehabilitation.

Keywords: Unspecific back pain, epidemiology, pathogenesis, cyclooxygenase, hematoencephalic barrier, central sensitization, myofascial syndrome, facet syndrome, sacroiliac-iliac joints dysfunction, invasive treatment, interventional therapy.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРИЧИНЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

В последние пять лет боль в спине вышла на лидирующее место среди причин потери трудоспособности и экономических потерь [1], обогнав 290 других заболеваний, в то время как еще 27 лет назад находилась на 105-м месте. Боли в спине возникают ежегодно у 36% населения, регрессируют в 54–90% случаев и рецидивируют вновь в течение года у 24–80% пациентов [2]. Наиболее часто боль в спине возникает впервые после 30 лет, распространенность этого недуга с возрастом экспоненциально возрастает, но после 65 лет снижается. Установленными факторами риска хронизации боли являются низкий уровень образования, высокий уровень стресса и депрессии и вибрация на рабочем месте.

В подавляющем числе случаев острая и хроническая боль в спине является «доброкачественным» состоянием, и большинство пациентов не нуждаются в проведении дополнительных инструментальных исследований. В качестве основных источников локальной боли в поясничной области в 70–80% случаев обсуждаются миогенные нарушения (спазм, микротравматизация, ишемия паравerteбральных мышц), остеоартроз и дисфункция фасеточных суставов и крестцово-подвздошных сочленений (до 40% случаев), а в 5% – дискогенная боль [3].

В частности, остеоартроз фасеточных суставов позвоночника (фасеточный синдром) может быть одной из причин боли у 15–66% пациентов с болью в спине [4, 5]. Остеоартроз фасеточных суставов – довольно распространенная патология в популяции. Так, по данным крупного популяционного исследования, в которое вошли 3 529 пациентов, КТ-признаки остеоартроза фасеточных суставов были выявлены у 60% мужчин и 67% женщин в возрасте от 40 до 80 лет. Показательным является факт, что исследователями была доказана связь между степенью выраженности остеоартроза фасеточных суставов и наличием боли в спине [6]. Тем не менее наиболее частой причиной боли в спине, нередко сочетающейся с остеоартрозом, является миофасциальный болевой синдром (МФБС), при этом термин «миофасциальная боль» может применяться как в широком значении, включающем все виды мышечной боли, так и в узком, когда облигатно выявление триггерных зон (ТЗ) в мышцах.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬЮ В СПИНЕ

Для неспецифической боли в спине не характерны какие-либо изменения в неврологическом статусе пациента. При нейроортопедическом обследовании пальпаторно определяется болезненность мышц, суставов и связочного аппарата, наличие ТЗ мышц. Для диагности-

ки ТЗ минимально необходимым является локальная болезненность в пределах пальпируемого тяжа в мышце и воспроизводимость боли при его пальпации. Также необходимо оценивать активные и пассивные движения в шейном, грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника.

Исследование шейного отдела позвоночника. В норме в шейном отделе позвоночника ротация составляет 80°, боковые наклоны – 45°, разгибание – 75°, сгибание – 60°. При обследовании пациента с болями в шее и руке полезной может оказаться проба Спурлинга на корешковую компрессию: наклон головы в больную сторону с последующим аксиальным давлением на нее приводит к появлению или усилению иррадиирующей боли и парестезий в руке.

Исследование грудного отдела позвоночника. Грудная клетка создает относительно жесткий каркас, ограничивая объем движений в отдельном позвоночном сегменте. В ряде случаев при осмотре выявляется сколиоз в грудном отделе позвоночника. Его локализацию более точно можно определить по вершине дуги (грудной, торако-люмбальный), а направление – по стороне выпуклости. Сколиоз может быть компенсированным (отвес, укрепленный над остистым отростком первого грудного позвонка, проецируется над крестцом) или декомпенсированным (остистый отросток расположен латеральнее крестца). Для дифференциальной диагностики структурного (часто – наследственного) и функционального сколиоза, возникающего, например, на фоне «косого таза», применяют тест Адамса. Сидящего или стоящего пациента просят наклониться вперед. Если при выполнении сгибания сколиоз сохраняется в том же месте, где он выявлялся в положении стоя или сидя с прямой спиной, то у пациента имеются грубые изменения, характерные для структурного сколиоза. При грудном сколиозе ротация позвонков может приводить к формированию «грудного горба» на стороне выпуклости сколиоза.

Наиболее популярным методом оценки подвижности грудного отдела позвоночника является оценка его движений при разгибании. Пациент, сидя на стуле, соединяет руки за головой и приводит локти друг к другу. Врач одной рукой фиксирует предплечья пациента спереди, а другой поочередно пальпирует отдельные сегменты между остистыми отростками, определяя в них подвижность при сгибании и разгибании позвоночника. Данный тест помогает оценить подвижность отдельных сегментов грудного отдела и при боковых наклонах. Функциональное ограничение подвижности (блокирование) в грудном отделе позвоночника можно выявить у пациента, находящегося в положении лежа на животе, оценивая экскурсию грудной клетки при медленном глубоком вдохе и выдохе. На вдохе отмечается увеличение расстояния между остистыми отростками. В той области, где оно отсутствует, отмечается функциональная блокада позвоночных сегментов или реберно-поперечных суставов.

Исследование поясничного и крестцового отделов позвоночника. Сгибание в поясничном отделе позвоночника можно определить с помощью сантиметровой ленты

(тест Шобера). Первая отметка ставится на уровне L5-позвонка, что примерно соответствует пересечению линии, соединяющей задние верхние подвздошные ости, с линией, соединяющей остистые отростки. Вторая метка ставится на 10 см выше, а третья – на 5 см ниже первой. После этого пациента просят наклониться вперед, не сгибая ног в коленных суставах, и стараться дотянуться кончиками пальцев рук до пола. Увеличение расстояния между верхней и нижней меткой в норме составляет как минимум 5 см. Нормальная амплитуда остальных движений в поясничном отделе позвоночника при фиксированных коленных и тазобедренных суставах составляет 30° для разгибания, 25° – для бокового наклона, 45° – для ротации. При люмбоишиалгических синдромах клиническое значение имеет определение угла подъема прямой ноги (симптом Ласега). Для компрессионной радикулопатии характерно его ограничение от 30 до 50°, иррадиация боли из пояснично-крестцовой области по задненаружной поверхности ноги до пальцев стопы и ее усиление при тыльном сгибании стопы и наклоне головы вперед. Необходимо отметить, что положительный симптом Ласега не должен интерпретироваться исключительно как результат «натяжения» корешка или нервных стволов. Наиболее частыми причинами его появления является растяжение задней группы мышц бедра и ягодичных мышц, особенно если в них имеются ТЗ при МФБС. В этих случаях зоны локальной болезненности отмечаются в ягодичной области и на задней поверхности бедра, а область отраженной боли соответствует паттернам МФБС, не распространяясь до пальцев стопы. В случаях появления относительно локализованной боли в ягодицах и крестце, возникающей при проверке симптома Ласега, механизмом, объясняющим ее формирование, может служить растяжение капсулы блокированного крестцово-подвздошного сочленения и последующее рефлекторное напряжение мышц пояснично-крестцовой области. В этом случае боль, как правило, не иррадирует ниже коленного сустава.

Наиболее частой причиной боли в спине, нередко сочетающейся с остеоартрозом, является миофасциальный болевой синдром, при этом термин «миофасциальная боль» может применяться как в широком значении, включающем все виды мышечной боли, так и в узком, когда обязательно выявление триггерных зон в мышцах

Диагностика дисфункции крестцово-подвздошных сочленений, недоступных для пальпации, неспецифична. Существует несколько ориентировочных нейроортопедических тестов для выявления их патологии. Например, на стороне дисфункции (блокады) сочленения выявляется опущение ягодичной складки и задней верхней ости подвздошной кости. При наклоне вперед за счет укорочения связок крестец увлекает заблокированную половину таза таким образом, что опущенная верхняя ость оказывается выше («феномен опережения», проба Пьедаля), а через 20–30 с за счет релаксации связок вновь проис-

ходит опущение блокированной половины таза. Также применяются тесты, направленные на увеличение нагрузки на крестцово-подвздошные сочленения в виде надавливания на обе боковые половины таза в направлении сверху вниз при положении больного лежа на спине или на половину таза в положении лежа на боку. Оценивается возникновение болезненности в проекции крестцово-подвздошных сочленений. При отсутствии патологии тазобедренного сустава для диагностики крестцово-подвздошного блока используется также феномен Патрика – ограничение и болезненность в проекции крестцово-подвздошного сочленения при пассивной ротации кнаружи бедра согнутой в коленном и тазобедренном суставах ноги (пятка касается области коленного сустава выпрямленной другой ноги).

При неспецифической боли в спине при обследовании пациента нередко отмечаются симптомы неадекватного болевого поведения, связанные с наличием у пациента психологического дистресса, а не с присутствием объективных неврологических или скелетно-мышечных нарушений. К таким «поведенческим» симптомам отнесено значительное увеличение угла подъема ноги во время оценки симптома Ласега при отвлечении внимания. Последнее не должно быть болезненным, неожиданным или пугающим. Самым простым является наблюдение за пациентом, когда он думает, что не подвергается обследованию: при одевании, раздевании, вставании с кушетки. Если симптом Ласега положителен при стандартном обследовании, всегда следует попытаться проверить его при отвлечении внимания. В частности, можно просто попросить пациента сесть на кушетке и поднимать выпрямленную в коленном суставе ногу, объясняя, что в данный момент целью обследования является «исследование коленного сустава» или «вызывание подошвенного рефлекса». Учитывая возможность физиологического изменения угла подъема прямой ноги в положении лежа и сидя на 10–20° за счет изменения лордоза и положения таза, значимой считается разница как минимум в 40°.

Для выявления других симптомов, которые могут свидетельствовать в пользу значимой роли психологических факторов в формировании болевого синдрома в позвоночнике, используют так называемые имитационные тесты. Они направлены на создание у пациента впечатления о совершаемом воздействии на поясничный отдел позвоночника при его отсутствии в действительности. Одним из имитационных тестов является давление на область макушки находящегося в вертикальном положении пациента. Тест считается положительным, если возникает боль в поясничном отделе позвоночника. При проведении этого теста у пациента может возникнуть боль в шейном отделе позвоночника, что может быть обусловлено объективной вертеброгенной патологией шейного отдела позвоночника. В таком случае можно применить давление на надплечья.

Боль в поясничной области у отдельных больных с неадекватным болевым поведением может также отмечаться при имитации ротации, когда исследующий наме-

ренно исключает из движения поясничный отдел позвоночника (фиксирует его), а вращение осуществляется за счет движения в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах. При проведении обследования следует задать вопрос: «Что Вы чувствуете, когда я делаю это?», важно избегать какого-либо внушения, например, спрашивая: «Вам не больно?». Другими поведенческими симптомами являются наличие распространенной поверхностной болезненности, которая может возникать при легкой пальпации в поясничной области и в отдельных случаях распространяться от затылка до копчика, и неанатомическое (регионарное, «ампутационное») распределение двигательных и чувствительных нарушений. В последних случаях типичны жалобы пациента на боль, ощущение онемения или слабость во всей ноге. Чувствительные нарушения при этом нередко имеют горизонтальную границу на уровне коленного сустава или паховой складки, не соответствующая каким-либо дерматомам, а предъявляемая пациентом «слабость» отмечается во всех мышцах ноги. Иногда для подтверждения психогенного (конверсионного) характера слабости в ноге применяется тест Гувера. Исследующий подкладывает ладони под пятки лежащего на кушетке пациента, а затем просит пациента поднять одну выпрямленную ногу. В норме усиливается давление пятки другой ноги на руку исследующего. Отсутствие такого давления указывает, что пациент не прилагает достаточного усилия для осуществления движения.

При болях в шейном отделе позвоночника и в руках симптомами, указывающими на наличие значительной роли психологических факторов в формировании боли и других симптомов заболевания, являются значительное изменение объема движений при отвлечении внимания, наличие распространенной поверхностной болезненности и неанатомическое распределение чувствительных и двигательных нарушений.

Параклинические методы обследования необходимы при наличии признаков радикулопатии, миелопатии и вторичного характера боли в спине – специфической боли. Только наличие признаков серьезной патологии («красных флажков») может потребовать дополнительного обследования

К сожалению, данные нейроортопедического обследования часто остаются маловоспроизводимыми и неспецифичными: фасеточные, миофасциальные болевые синдромы и дисфункция крестцово-подвздошных сочленений нередко являются во многом гомогенными со стороны жалоб и часто имеют «перекрывающиеся» характеристики при клиническом обследовании. Нейровизуализация также не позволяет дифференцировать причины неспецифической боли в спине, поэтому применение рентгенографического обследования и/или томографии при неспецифической боли в спине нецелесообразно. Параклинические методы обследования необходимы при наличии признаков радикулопатии, миело-

патии и вторичного характера боли в спине – специфической боли. Только наличие признаков серьезной патологии («красных флажков») может потребовать дополнительного обследования: так, слабость в мышцах ног, снижение чувствительности в аногенитальной области по типу «седловидной анестезии», тазовые нарушения указывают на наличие компрессии корешков конского хвоста и требуют незамедлительного проведения МРТ или КТ для решения вопроса о необходимости срочного оперативного вмешательства. Отсутствие связи боли с движениями в позвоночнике, сохранение ее в ночное время, наличие в анамнезе недавней травмы позвоночника, злокачественного новообразования, ВИЧ-инфекции, применение глюкокортикостероидов и других иммунодепрессантов, беспричинное снижение веса, лихорадка и гипергидроз, особенно при дебюте боли в возрасте младше 20 и старше 50 лет, требуют проведения дополнительных методов исследования уже при первом обращении пациента с целью исключения причин вторичной (специфической) боли в спине. Ниже приведены «красные флажки» при болях в спине [7].

«Красные флажки» – признаки серьезной патологии при болях в спине

- возраст дебюта боли старше 55 лет и менее 20 лет,
- наличие в анамнезе злокачественного новообразования,
- сохранение боли в покое,
- значимая травма в недавнем анамнезе,
- беспричинное снижение веса,
- отсутствие улучшения через 1 месяц оптимального лечения,
- лихорадка, потливость, сопровождающие болевой синдром,
- болезненность при пальпации и перкуссии остистых отростков позвонков,
- наличие ВИЧ-инфекции, употребление в/в наркотических веществ в анамнезе, лечение иммуносупрессантами (в частности, применение кортикостероидов),
- симптомы поражения спинного мозга (чувствительные расстройства на туловище и в конечностях («проводниковые нарушения чувствительности»), слабость в конечностях, тазовые расстройства),
- симптомы поражения корешков конского хвоста (нарушение чувствительности в аногенитальной области, тазовые расстройства, слабость в ногах) или отдельных шейных, поясничных и крестцовых корешков (иррадиация боли в руку или ногу, сочетающаяся со снижением силы и нарушениями чувствительности в зоне иннервации соответствующего корешка).

Во всех перечисленных случаях необходима рентгенография соответствующих отделов позвоночника в прямой и боковой проекции, скрининг общего анализа крови и мочи, а при подозрении на поражение спинного мозга и корешков – проведение МРТ соответствующего отдела позвоночника. При необходимости уточнения состояния костных структур при подозрении на остеопороз требуется денситометрия, а при наличии признаков метастатического характера поражения – скintiграфия.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Вне зависимости от этиологических факторов, вызвавших боль в спине, в первую очередь пациенты нуждаются в адекватном обезболивании [8]. В патогенезе скелетно-мышечной боли присутствуют элементы воспалительного процесса (в том числе протекающего субклинически), стойкое напряжение мышц и, вследствие этого, нарушение биомеханики. В ряде случаев у пациентов наблюдается недостаточность нисходящих антиноцицептивных механизмов и признаки периферической и центральной сенситизации. Это определяет единый спектр лекарственных средств, который применяется для лечения скелетно-мышечной боли, независимо от ее этиологии: парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и средства, снижающие проявления центральной сенситизации (миорелаксанты, антидепрессанты, каналомодуляторы, опиоиды).

Ключевым направлением в анальгетической терапии является применение современных НПВС, блокирующих выработку медиаторов воспаления – простагландинов за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Простагландины сенситизируют (повышают чувствительность к раздражению) или, иначе говоря, снижают порог активации первичных афферентных нейронов. При этом имеются как прямые, так и непрямые механизмы гипералгезического действия простагландинов. Прямые эффекты связаны с влиянием простагландинов на рецепторы EP/IP, при этом снижается порог активации отдельного подкласса потенциалзависимых натриевых каналов, ТТХ-R Na⁺ (тетродотоксин-резистентных натриевых каналов), которые экспрессируются в болевых рецепторах и принимают участие в проведении ноцицептивной информации. Считается, что эти каналы способствуют повышению частоты импульсации и продолжительности потенциала действия в сенсорных нейронах небольшого диаметра. Известно, что простагландины E2 и I2 могут повысить чувствительность первичных афферентных нейронов путем подавления потенциалзависимого потока калия, и этот механизм также может способствовать сенситизации нейронов. Непрямое действие простагландинов обусловлено усилением чувствительности сенсорных нейронов к повреждающим стимулам, таким как брадикинин, путем активации B2-рецепторов и к высоким температурам путем активации ваниллоидных TRPV1-рецепторов. После поражения периферического нерва происходит высвобождение простагландина E2 в спинном мозге (специфические сайты связывания PGE2 так же, как и белки и мРНК всех четырех подтипов PGE2-рецепторов EP1-EP4, были обнаружены в задних рогах), вызывая центральную сенситизацию. Предполагается, что эффект простагландинов обусловлен их действием как на пресинаптические, так и на постсинаптические мембраны первичного афферентного синапса желатинозной субстанции спинного мозга. В пресинаптической мембране вероятно усиление болевого восприятия путем стимуляции высвобождения в спинном мозге возбуждающего нейромедиатора глутамата и ней-

ропептидов (субстанции Р или кальцитонин-ген-связанного пептида) из первичных афферентных терминалей. Эти эффекты опосредуются за счет усиления входящего потока кальция. На постсинаптическом уровне простагландин E2 может непосредственно активировать глубокие нейроны в задних рогах через EP2-подобные рецепторы, усиливая, таким образом, трансмиссию болевого ответа, а также путем блокирования ингибиторной глицинергической нейротрансмиссии в нейроны задних рогов, которое осуществляется за счет активации EP2-подобных рецепторов, G-протеинов и цАМФ-зависимой протеинкиназы в ингибиторных нейронах [9]. Следует помнить, что НПВС особенно эффективны на ранних стадиях развития боли в спине. Именно на этом раннем этапе – этапе острой и подострой боли с помощью традиционных НПВС возможно воздействовать на выработку периферических медиаторов воспаления. В дальнейшем, когда включаются центральные патофизиологические механизмы боли, монотерапия обычными НПВС, не обладающими центральным действием, перестает быть эффективной. Существование центрального компонента антиноцицептивного действия НПВС, обусловленного подавлением синтеза простагландинов в центральной нервной системе (ЦНС), подтверждается наличием выраженной диссоциации между противовоспалительным и антиноцицептивным эффектами. Для проявления центрального антиноцицептивного действия НПВС необходимо попасть в ЦНС из кровотока. Оптимальной доставке молекул препарата в ЦНС препятствует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который строго контролирует обмен веществ между кровью и ЦНС. Проникновение НПВС в спинной мозг и супраспинальные структуры (процесс, который осуществляется в основном за счет пассивной диффузии) различается у разных препаратов. Наивысшая способность к преодолению ГЭБ отмечается у эторикоксиба (Аркоксиа®), что обуславливает его способность подавлять синтез простагландина E2 в ЦНС и оказывать центральное действие при острых и хронических болевых синдромах.

При приеме внутрь одной таблетки эторикоксиба в дозе 120 мг уже через 2 часа в спинномозговой жидкости достигается эффективная концентрация препарата, достаточная для проявления ЦОГ-2-ингибирующего эффекта, которая сохраняется на протяжении 24 часов [10]. В 2016 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования среди пациентов с остеоартрозом, подтверждающего модулирующее влияние эторикоксиба не только на механизмы периферической сенситизации (повышение порога восприятия боли), но и на центральную сенситизацию на уровне нейронов задних рогов спинного мозга (уменьшение временной суммации болевого импульса и уменьшение зон вторичной гипералгезии). Эторикоксиб в данном исследовании принимали в течение 4 недель в дозе 60 мг [11].

При боли в спине, связанной с остеоартрозом межпозвонковых суставов (фасеточным синдромом) и крестцово-подвздошных сочленений, эффективна ступенчатая терапия эторикоксибом (Аркоксиа®): 120 мг однократно в течение 7 дней в остром периоде при интенсивной

боли, 90 мг в течение 7–14 дней в подостром периоде, если выраженный болевой синдром сохраняется, и 60 мг от 7 дней до нескольких месяцев при умеренной и хронической боли. Применение эторикоксиба позволяет не только воздействовать на процессы «экспорта» воспаления в структуры ЦНС, но и снизить гастроинтестинальные и кардиоваскулярные риски применения НПВС [12].

Если прием препарата не купирует болевой синдром, то это должно побудить врача пересмотреть тактику лечения и выявить причины неэффективности НПВС в каждом конкретном случае [7, 13]. Наиболее распространенной причиной является стойкий спазм паравертебральных мышц с формированием порочного круга «боль – спазм – боль», при котором НПВС становятся недостаточно эффективны в качестве монотерапии. Для воздействия на патогенетические механизмы хронизации боли в спине (прежде всего, на мышечный спазм) возможно применение миорелаксантов (баклосан 10–30 мг/сут, тизанидин 6–12 мг/сут, толперизон 150–450 мг/сут). Основным механизмом действия вышеперечисленных препаратов является торможение возбуждения двигательного нейрона в ответ на болевые стимулы и эмоциональный дискомфорт. Альфа-2-адреномиметик тизанидин нормализует повышенный мышечный тонус, блокируя выделение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в двигательных нейронах переднего рога спинного мозга, а также активирует нисходящие антиноцицептивные влияния голубого пятна ствола мозга. Блокатор натриевых каналов толперизон подавляет ретикулоспинальные растормаживающие воздействия на гамма-мотонейроны, регулирующие тонус мышц. Активатор рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-Б) баклосан опосредованно воздействует на кальциевые каналы двигательных и чувствительных нейронов спинного мозга, подавляя медленные постсинаптические потенциалы, суммирующиеся в болевые импульсы и повышение тонуса мышц, а также уменьшая возбудимость нейронов лимбической системы и, соответственно, тревожность пациентов. Таким образом, миорелаксанты оказывают обезболивающее действие, помогая расторможенным отделам нервной системы вернуться в состояние покоя, то есть стирая «болевою память». Это не только уменьшает выраженность боли при хроническом болевом синдроме, но и предотвращает усиление острой боли и переход ее в хроническую форму. Большое число рандомизированных клинических исследований показало высокую эффективность бензодиазепинов и опиоидов в лечении неспецифической боли в спине, однако высокий риск развития лекарственной зависимости при назначении препаратов этой группы ограничивает их применение. Таким образом, в настоящее время НПВС и миорелаксанты являются препаратами первого выбора в лечении как острой, так и хронической неспецифической боли в спине [14].

При острых, а тем более хронических неспецифических болях в спине нет необходимости в соблюдении постельного режима, а также в использовании опоры при передвижении (трости или костыля) даже в первые дни заболевания. Необходимо убедить пациента, что неболь-

шая физическая нагрузка неопасна, посоветовать поддерживать повседневную активность. При отсутствии противопоказаний возможно дополнить лечение немедикаментозной терапией – в некоторых случаях релаксации паравертебральных мышц и восстановление микроциркуляции в миофасциальных триггерных зонах удастся достичь без дополнительного медикаментозного воздействия при применении ЛФК и физиотерапевтических методов. Учитывая тот факт, что состояние большинства пациентов с острой и подострой болью в спине со временем улучшается даже без лечения, следует отдавать предпочтение неинвазивным подходам (поверхностному тепловому воздействию, массажу, акупунктуре, мануальной терапии) в комбинации с НПВС и миорелаксантами при острой неспецифической боли в спине [15].

ЛЕЧЕНИЕ ПОДОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

При лечении пациентов с хронической болью в спине эффективны НПВС и антидепрессанты (оптимальным выбором являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСиН), а также немедикаментозные методы лечения (когнитивно-поведенческая терапия, гимнастика, мультидисциплинарные реабилитационные программы, биологическая обратная связь, акупунктура, мануальная терапия, техники снижения стресса путем осознанной концентрации внимания, упражнения на двигательный контроль, прогрессивная релаксация и т.п.) [15].

Интервенционные методы лечения боли в спине, такие как локальное введение глюкокортикоидов (ГК) в очаг воспаления и/или устойчивого мышечного спазма (блокада), используются в случае неэффективности неинвазивных методов лечения боли в спине свыше 2 недель [8].

По своему назначению блокады подразделяются на диагностические, прогностические и лечебные. С помощью диагностических блокад осуществляется уточнение диагноза «ex juvantibus» – если блокада миофасциального триггера, а не фасеточного сустава позволяет временно купировать болевой синдром, то основной механизм развития неспецифической боли у данного пациента – миофасциальный, а не спондилоартропатический. Цель прогностической блокады – обозначить границы эффективности лечения и дать временно почувствовать пациенту, что он будет испытывать после более инвазивной процедуры (высокочастотной денервации сустава).

При проведении лечебных блокад используется большой арсенал медикаментозных средств, что, с одной стороны, определяется фармакодинамикой и механизмом их действия, с другой – этиопатогенетическими особенностями развития боли. Требования к препаратам для интервенционной терапии предъявляются по 3 основным характеристикам.

1. Эффективность:

- быстрое наступление обезболивающего действия (в течение минут или часов),
- продолжительность обезболивающего действия,

■ доказанность эффективности локального введения применяемых препаратов в ходе рандомизированных клинических исследований по стандартам GCP.

2. Безопасность:

- отсутствие системных побочных эффектов, серьезно ухудшающих состояние здоровья пациента,
- отсутствие локальной нейротоксичности, некроза тканей в месте введения.

3. Хорошая переносимость процедуры введения препарата (отсутствие непереносимого усиления боли во время и после блокады).

Применяемые для малоинвазивной терапии препараты делятся на две группы: основные (базовые) и дополнительные. В связи с быстрым наступлением обезболивающего действия в качестве базового средства для всех видов блокад (лечебных, диагностических или прогностических) наибольшее применение нашли местные анестетики. К сожалению, продолжительность действия местных анестетиков составляет от нескольких десятков минут до нескольких часов, поэтому они не позволяют добиться устойчивой ремиссии болевого синдрома. Кроме того, анестетики не обладают противовоспалительной и противоотечной активностью, поэтому длительное лечебное действие при их использовании в большинстве случаев невозможно.

К числу дополнительных препаратов, применяющихся для малоинвазивного лечения боли в спине с 1952 г., относятся гормональные средства – глюкокортикостероиды (ГКС), использование которых основано на их противовоспалительном, десенсибилизирующем и противоотечном действии как локально в тканях, так и системно в организме [16]. Наибольшая эффективность и длительность действия наблюдается при введении периартикулярно и в миофасциальные триггеры пролонгированного инъекционного двухкомпонентного глюкокортикоидного препарата Дипроспан®. Входящая в состав Дипроспана быстрорастворимая соль бетаметазона натрия фосфат (2 мг) обеспечивает быстрое начало действия Дипроспана через 20–40 мин после введения, а микрокристаллическая депо-фракция бетаметазона дипропионат (5 мг) пролонгирует действие препарата, то есть обеспечивает длительный противовоспалительный и противоотечный эффект Дипроспана (период полувыведения бетаметазона дипропионата составляет более 10 дней). Бетаметазон относится к синтетическим аналогам глюкокортикоидов – стероидных гормонов, вырабатываемых корой надпочечников. Синтезированные производные обладают заметными преимуществами над природными гормональными соединениями: они в десятки раз активнее и для достижения сходного результата требуется меньшая доза. Причем противовоспалительная активность бетаметазона как синтетического фторированного гормона более сбалансирована по сравнению с нефторированными, а малая абсорбция при местном введении препарата означает уменьшение вероятности возникновения системных побочных проявлений. Именно из-за системного действия глюкокортикоиды необходимо с осторож-

ностью применять у пожилых пациентов, больных сахарным диабетом, гипертонической болезнью, остеопорозом, заболеваниями ЖКТ, сердечной недостаточностью, сниженным иммунным статусом и при инфекционных заболеваниях. Частота возникновения и степень реакции организма на Дипроспан® обусловлена длительностью применения, дозировкой, а также учетом цикличности биологических процессов в связи со сменой дня и ночи (циркадные ритмы). При однократном введении и коротких периодах лечения вероятность каких-либо побочных эффектов минимальна. Для обеспечения безболезненного введения Дипроспан® вводят, смешав с 1–5 мл раствора анестетика (0,5–2%-ного раствора новокаина, 0,5–2%-ного раствора лидокаина или 0,5–0,75%-ного раствора ропивакаина), внутримышечно в миофасциальные триггеры, а при спондилоартропатиях 0,5–1 мл раствора Дипроспана и анестетика вводится периартикулярно в область пораженного фасеточного сустава, при дисфункции крестцово-подвздошного сочленения вводится до 2 мл раствора. Во избежание эмболий запрещается внутрисосудистое вливание – перед инъекцией препарата всегда проводится аспирационная проба: поршень шприца оттягивают назад; при появлении в шприце крови необходимо изменить положение иглы, чтобы исключить попадание препарата в артерию или вену. Длительная терапия глюкокортикоидами может привести к отклонениям в работе эндокринной и пищеварительной систем, а также к нарушениям обмена веществ. Тем не менее глюкокортикоиды были и остаются наиболее распространенными (после анестетиков) препаратами для интервенционной терапии боли, эффективность которых доказана в 31 рандомизированном клиническом исследовании [17]. Локальные инъекции ГКС являются важным элементом комплексной терапии хронической боли в спине. Показанием для их применения является боль воспалительного характера, связанная с локальным воспалением в области определенной анатомической структуры, и отсутствие эффекта при использовании НПВП в течение не менее 7–14 дней [18].

Альтернативными (не имеющими пока достоверной доказательной базы) дополнительными препаратами с более благоприятным профилем безопасности, по сравнению с ГКС, являются обогащенная тромбоцитами плазма (platelet rich plasma – PRP) и гиалуронаты для внесуставного введения (ГИАЛРИПАЙЕР®). Они применяются преимущественно для инфильтраций триггерных зон мышц при миофасциальных болевых синдромах (МФБС), околосухожильных и периартикулярных блокад при спондилоартропатиях и ревматической патологии околоуставных мягких тканей (РПОМТ). Для интервенционного лечения МФБС широко используются миорелаксанты – ботулотоксин типа А и толперизон.

Для безопасности проведения интервенционной терапии не рекомендуется использование комбинаций множества препаратов. Использование в качестве дополнительных препаратов инъекционных хондропротекторов, антигомотоксических и гомеопатических средств не показало эффективности в ходе рандомизированных исследо-

ваний, выполненных по стандартам GCP, и даже не имеет патогенетического обоснования при МФБС и РПОМТ. Возможно, что наблюдаемые иногда клинические улучшения при использовании этих веществ для блокад связаны с физиотерапевтическим действием «сухой пункции» триггерной точки иглой и плацебо-эффектом. Распространенным заблуждением врачей также является использование для интервенционной терапии препаратов центрального и системного действия (нейролептиков, витаминов группы В, антиоксидантов, антигипоксантов и т. п.) – в периферических тканях они не обладают противовоспалительным или противоотечным действием. Всероссийское наблюдательное исследование «МИНЕРВА» показало, что 10,5% врачей используют витамины группы В для интервенционной терапии [19]. Это может означать, что как минимум каждый десятый российский специалист не осведомлен об отсутствии фармакологической активности цианокобаламина (витамина В12), который должен превратиться в печени с помощью ферментных систем в активные коферменты (метилкобаламин и дезоксиаденилметилкобаламин). Гидрохлорид пиридоксина и тиамин также должны фосфорилироваться в гепатоцитах для того, чтобы обрести фармакологическую активность. Поэтому локальное введение витаминов группы В (в миофасциальные триггеры, периневрально или эпидурально) не целесообразно. Достижение терапевтической концентрации нейротропных препаратов в сыворотке крови и нервной ткани вполне возможно при системном введении, без риска возникновения побочных эффектов, связанных с локальным интервенционным воздействием, например некроза тканей – синдрома Николау, который описан как некротическая реакция на внутримышечное введение диклофенака, фенилбутазона, местных анестетиков, антигистаминных препаратов, кортикостероидов, пенициллина, цианокобаламина и других лекарственных средств [20].

Интервенционные методы лечения боли в спине, такие как локальное введение глюкокортикоидов в очаг воспаления и/или устойчивого мышечного спазма (блокада), используются в случае неэффективности неинвазивных методов лечения боли в спине свыше 2 недель

Помимо лечебных целей, в ряде случаев проведение блокад необходимо для диагностики и определения оптимальной стратегии последующего лечения. Так, например, диагностическая блокада фасеточного сустава или крестцово-подвздошного сочленения раствором местного анестетика позволяет не только определить источник боли в спине, но и предсказать эффективность малоинвазивной нейрохирургической процедуры – высокочастотной денервации сустава [5, 17, 21]. Понятно, что без глюкокортикоида длительность обезболивающего действия анестетика составит всего лишь несколько часов, но в случае исчезновения у пациента после блокады болевого синдрома хотя бы на час мы можем уверенно говорить о том, что процедура денервации будет

эффективна – в этом случае блокаду можно рассматривать как прогностическую.

Вопрос о проведении интервенционного лечения при неспецифической боли в спине ставится в случае неэффективности правильно проводимой консервативной терапии в течение 2 недель. К сожалению, нередко инвазивные процедуры проводятся при отсутствии должных показаний, а поскольку любые инвазивные процедуры чреваты развитием осложнений, то, предлагая проведение блокады, когда не исчерпаны еще все возможности неинвазивного лечения, врач берет на себя ответственность за возможные негативные последствия этой процедуры. Определение целесообразности интервенционного лечения боли в спине должно являться прерогативой лечащего врача, но окончательное решение о проведении малоинвазивного лечения все равно остается за больным, что официально подтверждается подписанием информированного согласия. Немаловажным фактором для достижения положительного результата может быть желание пациента сделать блокаду, а также его убежденность в отношении пользы данного метода лечения при условии полной информированности о побочных явлениях со стороны лечащего врача. Если больным положительно воспринимаются более инвазивные методы лечения или если психосоциальные или экономические факторы требуют более быстрого восстановления, то применение интервенционного лечения является оправданным.

Малоинвазивная терапия требует наличия специальных навыков у врача, осуществляющего интервенционную процедуру, и в некоторых случаях высокотехнологической аппаратуры, обеспечивающей правильное попадание иглы в пораженную область (компьютерного томографа, рентгенографической установки с электронно-оптическим преобразователем, ультразвукового сканера или нейростимулятора). Современные технологии навигации позволяют не допустить таких осложнений, как пневмоторакс, повреждение нервов (постинъекционная невралгия) и крупных сосудов, повреждение спинного мозга (постинъекционная миелопатия) и ствола мозга. Но даже использование высоких медицинских технологий не всегда позволяет избежать нежелательных явлений при проведении интервенционной терапии, таких как синдром Николау, аллергических реакций, обмороков, эпилептических приступов и аритмий, в отдельных случаях приводящих к летальным исходам. Следует учитывать побочные эффекты применяемых препаратов, возможность инфекционных осложнений. Именно поэтому малоинвазивные методы лечения боли должны использоваться в медучреждениях, имеющих необходимое реанимационное оборудование и квалифицированный персонал. Локальные инъекции должен проводить лишь опытный специалист, имеющий официальный допуск для проведения подобных манипуляций, с тщательным соблюдением правил асептики/антисептики, а в ряде случаев – инструментальной визуализации положения иглы [8, 22].

Локальное введение ГКС и местных анестетиков является относительно несложной малоинвазивной методикой, применение которой позволяет добиться быстрого и

весьма существенного терапевтического результата, однако лишь в том случае, если эта процедура имеет «точку приложения» и проводится технически правильно. Инъекции ГКС используют для подавления выраженного локального воспалительного процесса в ситуации, если системная терапия НПВС и миорелаксантами не дает значимого улучшения, однако в случае длительного течения миофасциального болевого синдрома ГКС становятся менее эффективны в силу изменений, происходящих со временем в тканях миофасциального триггера. В ряде иммуногистохимических исследований мышечной ткани, полученной при биопсии аксиальной мускулатуры у пациентов с хронической болью в спине, показано отсутствие воспалительных изменений и отека, вместо этого отмечается структурная перестройка мышечной ткани с замещением волокон 1-го типа волокнами 2-го типа [23]. В случае отсутствия воспалительных изменений в триггерной зоне мышц ГКС теряют свою «точку приложения» и становятся неэффективны, предпочтение в такой ситуации должно отдаваться альтернативным препаратам – ботулиническому токсину типа А, толперизону, PRP, внесуставным гиалуронатам (например, ГИАЛРИПАЙЕР®). В этой связи мы сталкиваемся с дилеммой: в силу своей небезопасности и относительно высокой стоимости малоинвазивная терапия не должна рассматриваться в качестве метода первого выбора при острых болевых синдромах, но, если время упущено, воспаление сменяется структурной перестройкой мышечной ткани и эффективность применения ГКС снижается. Поэтому не стоит затягивать с назначением и проведением блокад с ГКС в случае подострой и хронической боли. Учитывая то, что инъекции ГКС могут сопровождаться рядом местных и системных побочных реакций, повторные инъекции в одну область должны проводиться не ранее чем через 1–2 недели после первого введения. Не следует проводить более 3 блокад ГКС в одну область в течение года. Если анальгетический эффект после первой инъекции недостаточен, повторные введения проводить нецелесообразно – требуется пересмотреть стратегию базовой фармакологической и нефармакологической терапии [13, 22, 24].

При отсутствии даже кратковременного анальгетического эффекта от диагностической блокады местными анестетиками при условии правильного выполнения инъекции, контролируемой адекватными методами навигации, требуется воздействие на центральные механизмы болевого синдрома. Для этого применяются методики кратковременных психологических интервенций. Наиболее распространенной в западных странах в настоящее время является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) – краткосрочный, структурированный, нацеленный на решение проблемы метод психологической интервенции, заключающийся в выявлении и коррекции неправильных, дезадаптирующих представлений пациентов об особенностях их заболевания. КПТ позволяет обучать пациента распознаванию и модификации неадекватных сознательных мыслей и убеждений, которые поддерживают его болезнь или расстройство. Цель КПТ при хронической боли – помочь больным воспринять их проблемы

не как безнадежные, а вполне решаемые, для этого требуется тщательное объяснение причин возникновения боли и отсутствие угрожающих для жизни состояний, что помогает убрать необоснованные страхи и, как следствие, улучшить качество жизни пациентов (этим же занимается рационально-разъяснительная психотерапия). Важнейший этап КПТ – когнитивная перестройка – заключается в выявлении негативных автоматических мыслей, а также дисфункционального поведения и умения подвергнуть их сомнению в представлении пациента, что в итоге приводит к замещению дезадаптивных убеждений и поведения пациента на адаптивные [25]. Требуется обучить пациента самомониторингу и самокоррекции, а поведенческий эксперимент (экспозиция к стрессовой для пациента ситуации или действию) позволяет разработать новый, функциональный по отношению к болезни поведенческий навык. Для поддержания позитивного настроя на лечение используется техника формирования позитивного мышления. Необходимо убедить больного в том, что лечение, которое он получает, соответствует его проблемам и ему необходимо активнее участвовать в процессе реабилитации [26, 27]. Недостатком КПТ является ее трудоемкость и вследствие этого относительно высокая стоимость с учетом длительности курса терапии. Суггестивные методики кратковременных психологических интервенций позволяют достичь результата значительно быстрее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных, касающихся диагностики и лечения боли, а также наш собственный клинический опыт показывают, что ни один из отдельно применяющихся методов фармакологических и нефармакологических интервенций не может сравниться по своей эффективности с мультидисциплинарным подходом, когда все вышеуказанные методы, назначенные вместе или последовательно в одном комплексе, взаимно потенцируются: когнитивно-поведенческая психотерапия помогает скорректировать неправильные, препятствующие выздоровлению представления пациента о природе своего заболевания, изменить социальное подкрепление болевого поведения, уменьшить зависимость от анальгетической терапии, а методики лечебной физкультуры помогают восстановить нормальный двигательный стереотип, оптимизировать идеомоторику и увеличить уровень повседневной активности, сниженный за счет кинезиофобии. В этом комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий фармакотерапия НПВС и миорелаксантами выполняет, по сути, основную роль: позволяет достичь временного облегчения симптомов боли и начать процесс физической реабилитации, а применение малоинвазивных методик лечения боли позволяет купировать болевой синдром при недостаточной эффективности неинвазивной терапии в кратчайшие сроки.



ЛИТЕРАТУРА

- Buchbinder R, Blyth FM, March LM et al. Placing the global burden of low back pain in context. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 2013, 27(5): 575-589.
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010 Dec, 24(6): 769-81.
- Balagué F, Mannion AF, Pellisé F et al. Non-specific low back pain. *Lancet*, 2012, 379: 482-491.
- Schwarzer A, Wang S, Bogduk N et al. Prevalence and clinical features of lumbar zygapophysial joint pain: A study in an Australian population with chronic low back pain. *Am. Rheum. Dis.*, 1995, 54: 100-6.
- Manchikanti L, Pampati V, Fellows B et al. Prevalence of lumbar facet joint pain in chronic low back pain. *Pain Physician*, 1999, 2: 59-64.
- Kalichman L et al. Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008, 33: 2560-5.
- Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л., Подчуфарова Е.В., Строков И.А., Яхно Н.Н. Боль: руководство для врачей и студентов под ред. Н.Н. Яхно. М.: «МедПресс», 2009, 302 с.
- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 3(54): 247-265.
- Burian M, Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacology & Therapeutics*, 2005, 107: 139-154.
- Renner B et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery – a pilot study Naunyn-Schmied. *Arch Pharmacol*, 2010, 381: 127-136.
- Arendt-Nielsen L et al. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 2016, 157: 1634-1644.
- Zingler G, Hermann B, Fischer T et al. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2016, 9(11): 1479-1492.
- Баринов А.Н., Пархоменко Е.В., Махинов К.А. Причины отрицательных исходов лечения боли в спине и способы их преодоления. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 5(49): 40-50.
- Chou R, Deyo R, Friedly J et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*, 2017, 4, 166(7): 480-492.
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RL et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2017, 166(7): 514-530.
- Robecchi A, Capra R. L'idrocortisone (composto F). Prime esperienze cliniche in campo reumatologico. *Minerva Med*, 1952, 2: 1259-63.
- Manchikanti L, Nampiaparampil DE, Manchikanti KN et al. Comparison of the efficacy of saline, local anesthetics, and steroids in epidural and facet joint injections for the management of spinal pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Neurol Int*, 2015, 6(Suppl 4): 194-235.
- Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли. Междисциплинарный консенсус. *Медицинский совет*, 2015, 17: 3-20.
- Баринов А.Н., Махинов К.А., Комарова О.А. Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения МИНЕРВА. *РМЖ*, 2016, 24: 1-7.
- Senel E. Nicolau syndrome as an avoidable complication. *J Family Community Med*, 2012 Jan-Apr, 19(1): 52-53.
- Boswell MV, Colson JD, Sehgal N et al. A systematic review of therapeutic facet joint interventions in chronic spinal pain. *Pain Physician*, 2007, 10(1): 229-253.
- Баринов А.Н., Махинов К.А., Рожков Д.О. Вопросы эффективности и безопасности интервенционной терапии болевых синдромов в неврологии. *Медицинский алфавит. Неврология и психиатрия*, 2016, 26(289), 4: 17-25.
- Cagnie B, Dhooze F, Schumacher C et al. Fiber typing of the erector spinae and multifidus muscles in healthy controls and back pain patients: a systematic literature review. *Journ. Manip. Phys. Ther.*, 2015, 38(9): 653-663.
- Епифанов В.А., Епифанов А.В., Баринов А.Н. Боль в спине. МЕДпресс-информ, 2017, 130 с.
- Cognitive behavior therapy: basics and beyond. Judith S. Beck. 2nd ed. New York: The Guilford Press, 2011, 394 с.
- Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2009, 1: 19-22.
- Суслова Е.Ю., Парфенов В.А. Комплексный подход к лечению пациентов с хронической люмбагией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*, 2015, 115(10): 16-21.

СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

В клиническом исследовании оценки скорости эффекта^{1,2,a}

- Быстрый обезболивающий эффект уже через **24 минуты^a**
- Длительный обезболивающий эффект до **24 часов^a**



ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеoarтроз	30 мг, 60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острая боль после стоматологических операций	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг ^b

на правах рекламы

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

^b Препарат АРКОКСИА® 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток².

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксия®
(эторикоксиб, MSD)

^a В рандомизированное, двойное слепое, параллельное исследование включено 398 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте 16 лет и старше, страдавших болевым синдромом умеренной и выраженной интенсивности после экстракции двух или более моляров, в том числе минимум один из которых был частично ретенирован. Пациенты получали препарат АРКОКСИА® в дозах 60 мг (n=75), 120 мг (n=76), 180 мг (n=74) и 240 мг (n=76) 1 раз в сутки, ибупрофен в дозе 400 мг 1 раз в сутки (n=48) или плацебо (n=49). Первичной конечной точкой исследования являлось полное купирование боли через 8 часов после приема препаратов.

Избранная информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

Регистрационный номер: ЛСР-009511/08. Торговое название: АРКОКСИА®. МНН: эторикоксиб. Состав: на 1 таблетку: эторикоксиб 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Эторикоксиб при пероральном приеме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). В клинических фармакологических исследованиях эторикоксиб дозозависимо ингибировал ЦОГ-2, не оказывая влияния на ЦОГ-1 при применении суточной дозы до 150 мг. Препарат не ингибирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Препарат АРКОКСИА® следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом. **Остеoarтроз.** Рекомендуемая доза составляет 30 мг один раз в день или 60 мг один раз в день. **Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит.** Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При состояниях, сопровождающихся острой болью, препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый симптоматический период. **Острый подагрический артрит.** Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. **Острая боль после стоматологических операций.** Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При лечении острой боли после стоматологических операций препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый период не более 3 дней. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе). Беременность, период грудного вскармливания. Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью). Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин). Детский возраст до 16 лет. Воспалительные заболевания кишечника. Хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по NYHA). Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт. ст. Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Подтвержденная гипералемия. Прогрессирующие заболевания почек. **ОСТОРОЖНОСТЬ:** У пациентов с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта вследствие приема НПВП, у пациентов, имеющих в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка, отеки и задержка жидкости; у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг один раз в день, пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) – 30 мг один раз в день; у пациентов с нарушениями функции почек, одновременно применяющих ингибиторы АПФ, диуретики, ангиотензины II, особенно пожилые; у пациентов с клиренсом креатинина < 60 мл/мин; у пациентов с предшествующим значительным снижением функции почек, ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находящиеся в группе риска при длительном применении НПВП. Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими препаратами: антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел); препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП, в частности у пожилых, пациентов, которые одновременно применяют другие НПВП, в т.ч. ацетилсалициловую кислоту, а также у пациентов с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение. Пациентам с известными факторами риска развития СС осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикоксиб только после тщательной оценки пользы и риска. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата АРКОКСИА® пациентам, у которых в анамнезе имеются сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или артериальная гипертензия. Во время лечения эторикоксибом следует обратить особое внимание на контроль АД, которое следует контролировать в течение 2 недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата: Эпигастриальная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой 30мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Не использовать по истечении срока годности. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту врача. **ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Литература:

- S.E. Daniels, Evaluation of the Dose Range of Etoricoxib in an Acute Pain setting Using the Postoperative Dental Pain Model, Clin J Pain Volume 27, 2011.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Аркоксия® (эторикоксиб).



ООО «МСД Фармасьютикалс» Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1

Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94, www.msd.ru

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. MUSC-1165440-0037 07.2016

Д.И. БУРЧАКОВ¹, А.Ю. МАЙОРОВ^{1,2}, д.м.н., профессор¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова² Эндокринологический научный центр, Москва

СИПАП-ТЕРАПИЯ СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА И СИНДРОМОМ АПНОЭ СНА

Среди больных сахарным диабетом второго типа (СД 2-го типа) широко распространен синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), который негативно влияет на состояние углеводного обмена и качество сна. Стандартом лечения СОАС является СИПАП-терапия. В данном ретроспективном когортном исследовании оценили влияние СИПАП-терапии на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у 34 больных СД 2-го типа, получающих сахароснижающую терапию. В результате 3 месяцев лечения отмечено снижение HbA1c на 0,7%, исчезновение дневной сонливости, а также в подавляющем большинстве случаев нормализация качества сна. Таким образом, при сочетании СД 2-го типа и СОАС средней или тяжелой степени СИПАП-терапия оказывает самостоятельное благотворное влияние на состояние углеводного обмена.

Ключевые слова: синдром апноэ сна, СИПАП-терапия, гликированный гемоглобин

D.I. BURCHAKOV¹, A.Yu. MAYOROV^{1,2}, MD, Prof.¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;^{1,2} Endocrinological Research Centre, Moscow

CPAP-THERAPY DECREASES GLYCATED HEMOGLOBIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND SLEEP APNOEA

Among the Type 2 Diabetes Mellitus (Type 2 DM) patients obstructive sleep apnoea (OSA) syndrome, which adversely affects the state of carbohydrate exchange and the quality of sleep, is widespread. The standard for the treatment of OSA is CPAP therapy. In this retrospective cohort study, the influence of CPAP-therapy on the level of glycosylated haemoglobin (HbA1c) was assessed in the 34 second-type DM patients receiving sugar-reducing therapy. As a result of 3 months of treatment, there has been a decrease of HbA1c by 0.7%, the disappearance of day sleepiness, and the overwhelming majority of normalization of the quality of sleep. Thus, with the combination of the Type 2 DM and the OSA of medium or heavy degree, CPAP therapy has an independent beneficial effect on the state of carbohydrate exchange.

Keywords: Sleep apnea syndrome, CPAP therapy, glycosylated hemoglobin.

ВВЕДЕНИЕ

Среди больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), особенно на фоне ожирения, широко распространен синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [1]. Периодическая гипоксия в ночное время возникает у 37% таких больных и является независимым от ожирения предиктором худшего контроля гликемии [2]. Гликированный гемоглобин (HbA1c) у больных СД2 при СОАС легкой степени повышается на 1,43%, средней степени на 1,93% и тяжелой степени на 3,69% по сравнению с контрольной группой [3]. Основным методом лечения СОАС является СИПАП-терапия (от *англ.* Continuous Positive Airway Pressure, CPAP-therapy), то есть терапия постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях. Метод впервые предложен австралийским врачом Колином Салливаном в 1980 г. и с тех пор стал золотым стандартом лечения [4].

Логично предположить, что нормализация ночного дыхания должна улучшать контроль гликемии. Однако на сегодняшний день в мировой литературе доступно не более 10 работ, выполненных именно на пациентах с СД2. Только в двух из них применялась рандомизация. К методологии этих исследований также есть ряд вопро-

сов, в частности, нередко в них включали пациентов с практически нормальным уровнем HbA1c, что, с нашей точки зрения, не позволяет оценить самостоятельный вклад лечения СОАС в контроль гликемии [5]. Результаты разных исследований противоречивы, и поставленный вопрос остается нерешенным. Таким образом, целью настоящего исследования стала оценка влияния СИПАП-терапии на уровень HbA1c у больных СД2 и СОАС средней и тяжелой степени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В ретроспективном когортном исследовании изучили данные пациентов, ранее включенных в одномоментное исследование по изучению взаимосвязи периодической гипоксии и уровня гликированного гемоглобина при недостаточном контроле СД2, несмотря на ранее назначенную сахароснижающую терапию. Обе работы были проведены на базе Эндокринологического научного центра Минздрава России в Москве в период с 2011 по 2014 г. В исследование вошли данные 34 больных СД2, которым на фоне неизменной в течение 3 и более месяцев сахароснижающей терапии была инициирована

СиПАП-терапия по поводу СОАС. В качестве критериев исключения были заданы подозрение на центральный генез апноэ сна, уровень гемоглобина в общем анализе крови менее референсных значений, скорость клубочковой фильтрации по MDRD (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², беременность, лактация, хроническая дыхательная или сердечная недостаточность, злоупотребление алкоголем. Если пациент получал СиПАП-терапию в пределах трех месяцев от последней коррекции сахароснижающей терапии, его данные не включались в исследование, так как это помешало бы оценить самостоятельный вклад СиПАП-терапии в контроль гликемии.

Сравнивали значения, полученные перед инициацией СиПАП-терапии и через три месяца ее применения.

Методы обследования

У всех пациентов были зафиксированы антропометрические данные и проводимая фармакологическая терапия. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ, кг/м²). Состояние углеводного обмена оценивалось по уровню HbA1c, липидного обмена – по уровням общего холестерина и триглицеридов (ТГ). Субъективное качество сна оценивалось при помощи Питсбургского опросника качества сна (Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI) [6]. Субъективная дневная сонливость оценивалась при помощи Эпвортской шкалы сонливости (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [7].

Основным методом лечения СОАС является СиПАП-терапия (от англ. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP-therapy), то есть терапия постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях

Диагноз СОАС, на основании которого данные включались в анализ, выставлялся по результатам ручного анализа данных трехканального ночного респираторного мониторинга (PM) при помощи аппарата ApneaLink производства компании ResMed (США). На основании клинической симптоматики и уровней индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) в 5–14, 15–29 и ≥ 30 эпизодов в час устанавливался диагноз «синдром обструктивного апноэ сна» легкой, средней и тяжелой степени соответственно. Данный аппарат валидирован для популяции больных с морбидным ожирением: чувствительность и специфичность ApneaLink по сравнению с полиграфией (Embletta) для ИАГ ≥ 15 составляют 94 и 94% соответственно [8]. Коэффициент корреляции по Пирсону между ИАГ по данным полисомнографии и ИАГ по данным ApneaLink составляет $r = 0,978$, $p < 0,001$ [9]. СиПАП-терапию рекомендовали пациентам с ИАГ ≥ 30 , а также с ИАГ ≥ 15 и признаками дневной сонливости (ESS ≥ 10).

Подбор СиПАП-терапии проводился при помощи автоСиПАП в домашних условиях. Данный класс аппаратов обладает функционалом, позволяющим подстраивать уровень давления в автоматическом режиме. Согласно рекомендациям Американской академии

медицины сна, это допустимый метод подбора СиПАП-терапии [10]. Аппарат ResMed AutoSet Spirit II S8 устанавливался в режим EPR level: 3, Mask: MIR FULL. Функция SETTLING устанавливалась в диапазоне от OFF до 30 минут в зависимости от предпочтений пациента, высказанных после пробы маски во время инструктажа.

На основании клинической симптоматики и уровней индекса апноэ-гипопноэ в 5–14, 15–29 и ≥ 30 эпизодов в час устанавливался диагноз «синдром обструктивного апноэ сна» легкой, средней и тяжелой степени соответственно

Доступ пациента к настройкам был открыт. Для подбора режима терапии использовалась маска Mirage Full Face (ResMed). Автоматическая титрация проводилась в течение двух ночей: в первую ночь происходила адаптация пациента к маске, данные же, полученные во вторую ночь, ложились в основу рекомендаций. Также в течение второй ночи проводилась мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия (PulseOX 7500). В результате пациенты получали на руки заключения с диагнозом и указанием рекомендованного уровня терапевтического давления. В случае если пациент планировал приобрести аппарат за рубежом, он получал рецепт, оформленный на стандартном бланке на английском языке. При покупке собственного СиПАП-аппарата некоторые пациенты предпочитали другие маски. В этих случаях в настройки аппаратов вносились соответствующие изменения. Все пациенты получали подробный инструктаж по применению СиПАП-терапии и технике безопасности. Контроль приверженности проводился через 3 месяца после начала терапии собственным аппаратом, одновременно с забором анализов для оценки углеводного и липидного обмена в динамике. Пациенты с низким уровнем приверженности, по рекомендациям American Thoracic Society, не включались в анализ [11]. Описанная схема взаимодействия с пациентом и разработанная нами система учета в виде автоматизированной таблицы MS Excel позволила при проведении ретроспективного исследования оперировать достаточным количеством медицинских данных.

Статистический анализ

Параметрические количественные признаки представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm s$). Для непараметрических количественных признаков рассчитана медиана и интерквартильный размах (Me (ИКР)). Качественные признаки описаны в виде долей и абсолютных значений. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнение значений HbA1c и других переменных до и после вмешательства проводили с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента или критерия Манна – Уитни, поиск корреляций производился методом линейной регрессии. Для всех тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, то есть нулевая гипотеза

Таблица 1. Результаты РМ и опросников, рекомендуемые уровни терапевтического давления СИПАП пациентов, включенных в анализ

Индекс апноэ-гиппноэ, в час	51 (8)
Средняя частота дыхания, в минуту	12 ± 5
Средний уровень SpO ₂	41,4 (6,3)
Минимальный уровень SpO ₂	9 (6)
Результат PSQI	12 (4)
Результат ESS	14 (5)
Уровень давления СИПАП	12 ± 3
Индекс десатурации во вторую ночь	6 ± 8

отвергалась при $p < 0,05$. Все расчеты проводились в программной среде Statistical Package for Social Sciences (SPSS) версии 22.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст описанной когорты составил 54 ± 9 лет, из них 76% (26) мужчин. Данные, полученные при обследовании и титрации СИПАП-терапии, представлены в *таблице 1*. У всех пациентов в когорте наблюдалось среднетяжелое или тяжелое течение СОАС, как правило, с явлениями дневной сонливости и низким качеством сна по данным опросников. Получали инсулин в составе схемы сахароснижающей терапии 56% (19), остальные пациенты получали препараты в виде монотерапии или комбинаций, предусмотренных Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД [12].

Динамика показателей углеводного и липидного обмена и качества сна через 3 месяца СИПАП-терапии представлена в *таблице 2*. Наиболее значимый результат – снижение уровня HbA1c при отсутствии достоверных изменений ИМТ, общего холестерина и триглицеридов. Статистически значимых корреляций между динамикой HbA1c и другими показателями выявить не удалось, возможно, из-за недостаточного объема когорты.

ОБСУЖДЕНИЕ

СИПАП и углеводный обмен

Выявленное нами снижение HbA1c на 0,7% на фоне СИПАП-терапии при неизменном режиме сахароснижающей терапии подтверждает выявленный другими авторами позитивный эффект нормализации ночного дыхания на углеводный обмен. Это влияние реализуется, вероятнее всего, за счет снижения уровня инсулинорезистентности. Похожие результаты (HbA1c D0,5%) получены в работе Hassabala и соавт. (2005) [13], где исходный уровень HbA1c составил $7,8 \pm 1,4\%$. При этом в других работах, с исходным уровнем HbA1c $6,4 \pm 0,7\%$ и $5,1 \pm 0,4\%$, изменения были незначительными [14, 15]. Следовательно, во-первых, СИПАП-терапия оказывает

свой эффект у пациентов с более выраженными нарушениями углеводного обмена, во-вторых, она безопасна с точки зрения собственного гипогликемического эффекта.

Одной из причин положительного результата нашего исследования может быть факт целенаправленного исключения из анализа пациентов с низкой приверженностью к терапии. Остается открытым вопрос об оптимальной длительности СИПАП-терапии в течение отдельно взятой ночи и количестве необходимых ночей. В недавнем исследовании показано, что гликемия у больных СД2 нарушается в ответ на обструктивные апноэ и гиппноэ в REM-сне, но не во время NREM-сна [16]. На основе предсказательной модели, выстроенной на 115 пациентах с обоими заболеваниями, даются оценки, согласно которым 4-часовая СИПАП-терапия оставит 60% обструктивных эпизодов во время REM-сна без лечения, а HbA1c снизится на 0,25%. В частности, это связано с более высокой представленностью REM-сна в утренние часы, уже после того, как пациент снимает маску СИПАП. В то же время при 7-часовой длительности лечение охватит 85% REM-сна и приведет к снижению HbA1c на 1% [16]. С нашей точки зрения, это означает, что подгруппе больных СОАС с СД2 необходим собственный минимальный порог приверженности к терапии, возможно, даже больший, чем в нашем исследовании.

Другие результаты

Мы не отметили значимого снижения показателей липидного обмена, возможно, по той причине, что большинство пациентов уже получали гиполипидемическую терапию для профилактики сердечно-сосудистых осложнений СД. Схожие отрицательные результаты в группе больных СОАС тяжелой степени получены Teramoto и соавт. (2008) [17]. Эти же авторы получили сходное снижение дневной сонливости по шкале ESS. СИПАП-терапия действительно, как правило, купирует дневную сонливость и за счет этого улучшает качество жизни [18]. Интересно, что у нескольких пациентов в нашей когорте

Таблица 2. Динамика ряда показателей на фоне СИПАП-терапии при неизменном режиме сахароснижающей терапии

Показатель	До СИПАП-терапии	Через 3 месяца СИПАП-терапии	D	p
HbA1c, %	$8,1 \pm 1,2$	$7,4 \pm 1,4$	0,7%	<0,001
ИМТ, кг/м ²	$44,15 \pm 6,2$	$41,26 \pm 4,7$	2,89	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	$5,4 \pm 0,7$	$5,1 \pm 1,0$	0,3	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	$2,1 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,2$	0,2	>0,05
PSQI	11 (4)	3 (2)	8	<0,001
ESS	14 (5)	4 (4)	10	<0,001

($n = 4$) сохранилась неудовлетворенность своим качеством сна по шкале PSQI. При расспросе постфактум выяснилось, что по мере исчезновения дневной сонливости и, следовательно, выраженного желания спать вечером им стало труднее засыпать с маской на лице.

СиПАП-терапия благотворно влияет на углеводный обмен, снижая уровень HbA1c на 0,7%, и улучшает качество сна у больных СД 2-го типа с СОАС средней и тяжелой степени

Кроме того, у одного из пациентов сохранялась стойкая тревожная реакция на маску, которая, впрочем, не потребовала дополнительной фармакотерапии. Все это подчеркивает необходимость тщательной индивидуальной работы с пациентами.

Ограничения представленного исследования

Полученные нами данные не могут претендовать на высокий уровень доказательности по нескольким причинам. Во-первых, наше исследование не было проспективным и рандомизированным. Отметим, что рандомизация для СиПАП-терапии представляет определенные сложности. В РФ в основную группу обычно включаются пациенты, готовые приобрести СиПАП-аппарат, в контрольную – прочие. В отличие от стран Европы и Северной Америки оборудование для СиПАП-терапии в России не

поставляется по медицинской страховке. Кроме того, за счет наценок официальных поставщиков стоимость этого оборудования в период проведения исследования оказывалась завышена на 25–30% по сравнению со стоимостью в США. Цена за комплект оборудования для СиПАП или автоСиПАП-терапии находилась в диапазоне 47 000–93 000 руб. После изменения валютных курсов в 2014–2016 г. ситуация дополнительно усугубилась. Обеспечить необходимое количество оборудования из фондов исследования не представлялось возможным. Во-вторых, мы не изучали и не контролировали возможные изменения в образе жизни, питании, физической нагрузке, терапии сопутствующих заболеваний, приверженности к сахароснижающей терапии. Все эти факторы теоретически могли повлиять на состояние углеводного обмена у обследованных пациентов. В-третьих, обследованная когорта – это больные с выраженным ожирением и преимущественно тяжелой формой СОАС. Неизвестно, насколько эти результаты можно экстраполировать на больных СД2, страдающих от менее выраженного ожирения и расстройств дыхания во сне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СиПАП-терапия благотворно влияет на углеводный обмен, снижая уровень HbA1c на 0,7%, и улучшает качество сна у больных СД 2-го типа с СОАС средней и тяжелой степени.



ЛИТЕРАТУРА

1. Мисникова И.В. Апноэ сна при эндокринной патологии. *Альманах Клинической Медицины*, 2016, 44: 493–500. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-493-500.
2. Torrella M, Castells I, Gimenez-Perez G, Recasens A, Miquel M, Simó O, et al. Intermittent hypoxia is an independent marker of poorer glycaemic control in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2015, 41: 312–8. doi: 10.1016/j.diabet.2015.01.002.
3. Aronson RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of Untreated Obstructive Sleep Apnea on Glucose Control in Type 2 Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181: 507–13. doi: 10.1164/rccm.200909-1423OC.
4. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 2008, 4: 157–71.
5. Martínez-Cerón E, Barquiel B, Bezos A-M, Casitas R, Galera R, García-Benito C, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Glycemic Control in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194: 476–85. doi: 10.1164/rccm.201510-1942OC.
6. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 1989, 28: 193–213.
7. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 1991, 14: 540–5.
8. Fredheim JM, Røislien J, Hjeltnes J. Validation of a portable monitor for the diagnosis of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10: 751–7. doi: 10.5664/jcs.3864.
9. Ng SSS, Chan T-O, To K-W, Ngai J, Tung A, Ko FWS, et al. Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome. *Intern Med J*, 2009, 39: 757–62. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01827.x.
10. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*, 2008, 31: 141–7.
11. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Continuous Positive Airway Pressure Adherence Tracking Systems. The Optimal Monitoring Strategies and Outcome Measures in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188: 613–20. doi: 10.1164/rccm.201307-1282ST.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. *Diabetes Mellit*, 2015, 18: 1–112. doi: 10.14341/DM20131S1-121.
13. Hassaballa H, Tulaimat A, Herdegen JJ, Mokhlesi B. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2005, 9: 176–80. doi: 10.1007/s11325-005-0033-y.
14. Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG, et al. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Insulin Sensitivity in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Type 2 Diabetes. *Respiration*, 2004, 71: 252–9. doi: 10.1159/000077423.
15. Smurra M, Philip P, Taillard J, Guilleminault C, Bioulac B, Gin H. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med*, 2001, 2: 207–13.
16. Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, Van Cauter E, Mokhlesi B. Association of Obstructive Sleep Apnea in Rapid Eye Movement Sleep With Reduced Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Therapeutic Implications. *Diabetes Care*, 2014, 37.
17. Teramoto S, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*, 2008, 31: 222–3. doi: 10.1183/09031936.00085707.
18. Zhao YY, Wang R, Gleason KJ, Lewis EF, Quan SF, Toth CM, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on health-related quality of life and sleepiness in high cardiovascular risk individuals with sleep apnea: Best Apnea Interventions for Research (BestAIR) Trial. *Sleep*, 2017. doi: 10.1093/sleep/zsx040.



Национальное общество
по изучению болезни Паркинсона
и расстройств движений



Научный
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ

IV Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений с международным участием

11-13 сентября 2017
Москва, гостиница «Космос»

Конгресс приурочен:

К 200-летию классического «Эссе о дрожательном параличе» Джеймса Паркинсона

К 125-летию со дня рождения К.Н. Третьякова

К 50-летию со дня выхода революционной публикации J. Cotzias о лечении болезни Паркинсона высокими дозами леводопы

Ключевые тематики

1. История изучения болезни Паркинсона и расстройств движений
2. Ранние биомаркеры болезни Паркинсона
3. Клинический полиморфизм болезни Паркинсона
4. Современные технологии нейромодуляции в лечении болезни Паркинсона
5. Возможности персонализированной фармакотерапии болезни Паркинсона
6. Реабилитация при расстройствах движений
7. Новые генетические и клеточные технологии при расстройствах движений
8. Инновационные подходы к лечению расстройств движений: от эксперимента к клинике

Инна Фисенко
Тел.: +7 (495) 646 01 55 доб. 194
e-mail: parkinson-congress@ctogroup.ru

www.parkinson-congress.ru