

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

52
2014

*неврология
и психиатрия №6*

Клинические исследования

Натализумаб в лечении рассеянного склероза: кому назначать

Патогенетическая терапия при синдроме Гийена – Барре

Практика невролога

Итоги наблюдательной программы по использованию финголимода у больных ремиттирующим рассеянным склерозом

Внутривенная высокодозная иммунотерапия в неврологической практике

Лекции для врачей

Диагностика, лечение и профилактика атеросклероза интракраниальных артерий

\\ Вейновские Чтения

11-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ
АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

6-7

ФЕВРАЛЯ
2015г.

Москва
ул. Русаковская, 24

ГОСТИНИЦА
Холидей Инн Сокольники

vein.paininfo.ru
vc@paininfo.ru

Содержание

Клинические исследования

А.А. ВОРОБЬЕВА, Т.О. СИМАНИВ, М.Н. ЗАХАРОВА,
И.А. ЗАВАЛИШИН, А.В. ПЕРЕСЕДОВА
Опыт применения натализумаба (Тизабри)
в Научном центре неврологии 4

Н.А. СУПОНЕВА, М.А. ПИРАДОВ, Д.А. ГРИШИНА,
Е.Г. МОЧАЛОВА
Эффективность патогенетической терапии
при синдроме Гийена – Барре 12

Практика невролога

Д.Д. ЕЛИСЕЕВА, А.В. ПЕРЕСЕДОВА, Л.Ш. АСКАРОВА,
Л.С. АДАРЧЕВА, М.Н. ЗАХАРОВА, Н.И. СТОЙДА,
А.В. ВАСИЛЬЕВ, О.В. ТРИФОНОВА, И.А. ЗАВАЛИШИН
Российский опыт применения финголимода в терапии
ремиттирующего рассеянного склероза 24

Л.В. БРЫЛЕВ
Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения:
переносимость и побочные эффекты 30

Лекции для врачей

Н.А. СУПОНЕВА, М.А. ПИРАДОВ
Особенности проведения внутривенной иммунотерапии
в неврологической клинике 36

А.Н. СЕРГЕЕВА, Д.В. СЕРГЕЕВ, М.А. ПИРАДОВ
Интракраниальный атеросклероз: диагностика,
клинические проявления, терапия 44

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Neurology and Psychiatry

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor of the Issue

N.A. SUPONEVA, MD, DMSci.

Editorial Council

Neurology

A.V. AMELIN, V.L. GOLUBEV,

A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,

N.Ye. IVANOVA, S.N. ILLARIOSHKIN,

P.R. KAMCHATNOV, S.V. KOTOV,

M.L. KUKUSHKIN, M.Yu. MARTYNOV,

A.V. NAUMOV, O.S. LEVIN,

M.G. POLUEKTOV, V.A. SHIROKOV,

V.I. SHMYRYOV, A.A. SKOROMETS,

I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA,

O.V. VOROBYOVA, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS,

S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,

V.N. KRASNOV, N.G. NEZNANOV,

S.N. MOSOLOV, Yu.V. POPOV,

A.B. SMULEVICH,

A.S. TIGANOV

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

med@webmed.ru

Contents

Clinical Studies

A.A. VOROBYEVA, T.O. SIMANIV, M.N. ZAKHAROVA, I.A. ZAVALISHIN,
A.V. PERESEDOVA

Experience of Using Natalizumab (Tysabri)
at the Research Center of Neurology

4

N.A. SUPONEVA, M.A. PIRADOV, D.A. GRISHINA,
E.G. MOCHALOVA

Efficacy of Guillain – Barré Syndrome Therapy
Based on Disease Pathogenesis

12

Neurology Practice

D.D. ELISEEVA, A.V. PERESEDOVA, L.Sh. ASKAROVA,
L.S. ADARCHEVA, M.N. ZAKHAROVA, N.I. STOYDA,

A.V. VASILYEV, O.V. TRIFONOVA, I.A. ZAVALISHIN
Experience with Fingolimod in the Treatment of Relapsing-Remitting
Multiple Sclerosis in Russia

24

L.V. BRYLEV

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration:
Tolerability and Side Effects

30

Clinical Lectures

N.A. SUPONEVA, M.A. PIRADOV

Specific Features of Performing Intravenous Immunotherapy
in Neurology Clinic

36

A.N. SERGEEVA, D.V. SERGEEV, M.A. PIRADOV

Intracranial Atherosclerosis: Diagnostics, Clinical Manifestations, Therapy

44

Слово научного редактора

Уважаемые коллеги!



*Наталья Александровна
СУПОНЕВА,
доктор медицинских наук,
руководитель отделения
нейрореабилитации
и физиотерапии
ФГБНУ «Научный центр
неврологии»*

Этот номер журнала «Эффективная фармакотерапия» посвящен уникальной проблеме – современным подходам к лечению аутоиммунных заболеваний центральной и периферической нервной системы. Долгое время считалось, что единственным эффективным методом лечения большинства болезней, в патогенезе которых аутоиммунные механизмы играют определяющую роль, является прием кортикостероидов. Еще несколько десятков лет назад в первоочередные задачи не входило установление точной нозологической принадлежности аутоиммунного заболевания пациента, поскольку терапевтические подходы в неврологической клинике были универсальны, а схемы лечения единообразны. Сегодня такая формулировка, как «энцефаломиелополирадикулоневропатия», уже не считается корректной. Не вызывает сомнений, что установление точного диагноза – это ключ к подбору наиболее эффективной схемы иммуномодулирующей или иммуносупрессивной терапии и, как следствие, возможность повысить качество жизни, достоверно уменьшить неврологический дефицит и степень инвалидизации пациентов, большинство из которых находится в трудоспособном возрасте.

В настоящее время арсенал средств для лечения аутоиммунных неврологических заболеваний существенно расширился, его дополнили экстракорпоральные методы (плазмаферез), внутривенная иммунотерапия, применение интерферонов и цитостатиков. Благодаря достижениям биоинженерии и фарминдустрии появилось и прочно заняло свое место в нейроиммунологии такое направление, как таргетная терапия. Точное воздействие на определенные клетки-мишени дает возможность прицельно влиять на звенья патогенеза аутоиммунного заболевания, избегая многих системных побочных эффектов, присущих другим видам терапии с широким спектром действия. Накопленный зарубежный и отечественный опыт уже позволяет с высокой степенью доказательности внедрять в клиническую практику эти современные методы лечения при рассеянном склерозе, острых и хронических воспалительных полиневропатиях. Данные, представленные сотрудниками крупнейшего неврологического центра страны – Научного центра неврологии, не вызывают сомнений в том, что такое перспективное направление, каким является нейроиммунология, будет и дальше стремительно развиваться, все шире открывая горизонты и возможности для обеспечения качественной и наиболее полноценной жизни нашим больным. *



Опыт применения натализумаба (Тизабри) в Научном центре неврологии

А.А. Воробьева, Т.О. Симанив, М.Н. Захарова,
И.А. Завалишин, А.В. Переседова

Адрес для переписки: Анастасия Вячеславовна Переседова, a.v.peresedova@mail.ru

В статье обобщен опыт применения натализумаба (препарата, изменяющего течение рассеянного склероза), накопленный в Научном центре неврологии в 2012–2014 гг. Проанализированы эффективность, безопасность и переносимость натализумаба. Отмечается, что натализумаб хорошо переносится и оказывается эффективным в случаях активного течения демиелинизирующего процесса и в случаях неэффективности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, первой линии. Подчеркивается необходимость обязательного соблюдения плана минимизации рисков побочных эффектов терапии. Рассматривается тактика ведения пациентов после прекращения лечения натализумабом.

Ключевые слова: рассеянный склероз, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, натализумаб

Введение

Рассеянный склероз – хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Рассеянным склерозом страдают преимущественно люди молодого возраста, трудоспособные и социально активные. Более половины больных рассеянным склерозом через десять лет испытывают затруднения в выполнении профес-

сиональных обязанностей, через 15 лет имеют проблемы в самостоятельном передвижении, через 20 лет и дольше – трудности в самообслуживании [1].

Назначение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), преследует такие цели, как уменьшение риска развития обострений, стабилизация состояния, а именно замедление темпа нарастания инвалидизации

и предотвращение трансформации в прогрессивное течение при ремиттирующем варианте болезни [2].

Ключевой проблемой в терапии, модулирующей течение рассеянного склероза, в настоящее время считается выработка критериев неэффективности лечения с целью своевременного перехода на другой вид терапии до того, как течение патологического процесса приведет к необратимому повреждению. Развитие обострений в течение первого года терапии, подтвержденное прогрессирование неврологического дефицита по расширенной шкале инвалидизации больных (Expanded Disability Status Scale – EDSS), сохранение или нарастание активности патологического процесса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) могут быть расценены как комплекс признаков частичной или полной неэффективности лечения [3, 4].

По мере углубления понимания процессов патогенеза рассеянного склероза появляется все больше «мишеней» для терапевтического воздействия. В настоящее



время активно разрабатывается такая возможность терапии рассеянного склероза, как использование моноклональных антител, направленных на специфические антигены [5]. Антитела к молекулам адгезии могут ингибировать один из основных этапов патогенеза рассеянного склероза – взаимодействие с эндотелиальными клетками и миграцию лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер. Первым из таких препаратов, прошедших клинические исследования при рассеянном склерозе, стал натализумаб – гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с альфа-4-субъединицей альфа-4-бета-1- и альфа-4-бета-7-интегрина, компонента интегрина very late antigen 4 (VLA-4) на лейкоцитах. Связывание натализумаба с VLA-4 блокирует его взаимодействие с лигандом адгезивных молекул сосудистой стенки (vascular cell adhesion molecule) на поверхности эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера, что уменьшает миграцию лимфоцитов и моноцитов из венул и капилляров в воспалительные очаги. Натализумаб также способен снижать выраженность текущего воспалительного процесса в центральной нервной системе, опосредованного уже имеющимися в нервной ткани лимфоцитами. Тизабри (натализумаб) – первый препарат из группы моноклональных антител, доказавший эффективность при рассеянном склерозе в рандомизированных контролируемых исследованиях. Так, пациенты в исследовании AFFIRM получали 300 мг натализумаба внутривенно капельно каждые четыре недели. На фоне приема натализумаба значительно снизилась частота обострений (на 68%) и замедлилось прогрессирование инвалидизации (на 54%) по сравнению с плацебо. Данные изменения в большей степени были характерны для пациентов с активным течением рассеянного склероза (81 и 64%

соответственно). Снижение активности патологического процесса наблюдалось также и на МРТ: на 83% уменьшилось среднее количество новых/увеличивающихся очагов и на 92% – количество очагов, накапливающих контрастное вещество. У 64% пациентов не было признаков клинической активности, у 57% – признаков активности по МРТ, у 37% не было ни клинических, ни радиологических признаков активности [6].

На настоящий момент натализумаб рекомендуется в качестве монотерапии при ремиттирующем рассеянном склерозе без признаков вторичного прогрессирования при неэффективности препаратов первой линии (интерферона бета, глатирамера ацетата) [3] либо при агрессивном течении ремиттирующего рассеянного склероза.

В России данный препарат зарегистрирован в 2010 г. для лечения ремиттирующего рассеянного склероза, а с 2011 г. проводится наблюдательная программа «Совет», целью которой является оценка безопасности и эффективности натализумаба в российской популяции пациентов [7]. В настоящей статье представлен опыт использования натализумаба, накопленный в Научном центре неврологии в 2012–2014 гг.

Материал и методы

В период с января 2012 г. по настоящий момент в Научном центре неврологии препарат Тизабри был назначен 12 пациентам, отвечающим следующим критериям:

- высокая клиническая активность ремиттирующего рассеянного склероза и/или высокая активность по данным МРТ (более девяти очагов, накапливающих контрастное вещество);
- неэффективность ПИТРС первой линии (два и более обострения за предыдущий год).

Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Препарат полу-

чали равное количество женщин и мужчин (по шесть человек). Медиана возраста набранной группы составила 33 [28; 40] (21; 50) года*. Медиана длительности заболевания на момент начала терапии – 48 [23; 84] (6; 204) месяцев. Медиана тяжести по шкале EDSS на момент начала терапии – 3,75 [2,5; 5,5] (1,5; 6,0) балла, медиана индекса прогрессирования заболевания (соотношение суммы баллов по шкале EDSS и длительности заболевания) – 0,09 [0,05; 0,13] (0,02; 0,6).

Среди пациентов, включенных в программу, 50% ранее применяли ПИТРС первой линии с недостаточной эффективностью. Введение препарата Тизабри выполнялось по стандартной схеме в стационарных условиях шестого неврологического отделения Научного центра неврологии.

Результаты и их обсуждение

Эффективность натализумаба

Из 12 пациентов, получавших Тизабри, четверо продолжают терапию по настоящий момент, в восьми случаях введение Тизабри прекращено. Длительность терапии составила от 10 до 28 инфузий.

При оценке эффективности лечения прежде всего оценивалась частота обострений. В пролеченной группе обострения на фоне терапии были отмечены только у двух пациентов: в одном случае обострение было зафиксировано на следующий день после первого введения препарата, в другом случае – после 13-й инфузии. Эти обострения купировались при проведении пульс-терапии метилпреднизолоном по стандартной схеме. Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности натализумаба в отношении контроля активности патологического процесса при его назначении в качестве как первой, так и второй линии терапии, изменяющей течение рассеянного склероза.

* Здесь и далее данные представлены в виде: медиана [25-й и 75-й перцентили] (минимальное и максимальное значения).



Таблица 1. Клинические характеристики пациентов на момент назначения препарата Тизабри

| № | Пол | Возраст, лет (на момент начала терапии Тизабри) | Длительность заболевания, годы | Число обострений за все время болезни | Число обострений за год до начала терапии Тизабри | EDSS на момент включения, в том числе после обострения | ПИТРС первой линии | Длительность терапии ПИТРС первой линии, мес. |
|----|-----|---|--------------------------------|---------------------------------------|---|--|--------------------|---|
| 1 | ж | 45 | 1,9 | 5 | 3 | 2,5 | + | 5 |
| 2 | ж | 50 | 10 | 8 | 2 | 6 | + | 6 |
| 3 | м | 27 | 17 | 15 | 3 | 3,5 | + | 36 |
| 4 | м | 33 | 11 | 26 | 4 | 6 | + | 24 |
| 5 | ж | 33 | 5 | 10 | 3 | 5,5 | - | - |
| 6 | м | 21 | 2,5 | 7 | 4 | 4 | - | - |
| 7 | ж | 40 | 3 | 6 | 3 | 3,5 | + | 12 |
| 8 | м | 24 | 0,5 | 2 | 2 | 2 | - | - |
| 9 | ж | 30 | 7 | 8 | 2 | 1,5 | - | - |
| 10 | ж | 33 | 0,6 | 3 | 3 | 4 | - | - |
| 11 | м | 28 | 7 | 8 | 2 | 6 | + | 7 |
| 12 | м | 46 | 1,5 | 5 | 3 | 2,5 | - | - |

Безопасность и переносимость натализумаба

Обсуждая вопросы безопасности и переносимости препарата Тизабри, следует отметить, что к побочным эффектам подобной терапии относят реакции на инфузию (головокружение, тошнота, крапивница, озноб), реакции гиперчувствительности (гипотензия, ощущение дискомфорта за грудной, одышка, ангионевротический отек, сыпь, крапивница), изменения лабораторных показателей (повышение уровня печеночных трансаминаз, снижение гемоглобина и эритроцитов, повышение числа лейкоцитов), инфекции (простой герпес, опоясывающий герпес), в том числе оппортунистические. В нашем наблюдении нежелательные реакции были зарегистрированы один раз и расценены как реакции на инфузию препарата: один пациент после выполнения первой инфузии в течение нескольких часов испытывал тошноту и головокружение. В остальном Тизабри переносился хорошо, других побочных эффектов не отмечено.

Как известно, одним из серьезных побочных эффектов терапии является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). ПМЛ возникает в ре-

зультате активации вируса Джона Каннингема (John Cunningham virus – JCV). При этом отмечается диффузная неуклонная воспалительная демиелинизация с формированием сливных очагов в белом и сером веществе головного мозга. До настоящего времени ПМЛ является потенциально летальным заболеванием. Обязательным условием назначения Тизабри является жесткое соблюдение плана минимизации риска развития ПМЛ. При подозрении на ПМЛ курс лечения рекомендуется немедленно прекратить [8].

К факторам риска развития ПМЛ относятся применение иммуносупрессивной терапии в анамнезе, наличие JCV-антител, длительность терапии натализумабом более двух лет. В наблюдаемой группе ни один пациент ранее не получал терапию митоксантроном. В то же время JCV-антитела выявлены у восьми пациентов. Количество выполненных инфузий в случае отмены препарата, число инфузий на момент выявления JCV-антител представлены в таблице 2.

В последнее время проводится не только качественный анализ наличия JCV-антител, но и количественное определение индекса антител, что позволяет оценить риск

развития ПМЛ. Индекс демонстрирует оптическую плотность образца, нормализованного в калибраторе, который является итоговым показателем титра антител при серийном разведении. Для сопоставления приведем следующие данные: при индексе $\leq 0,9$ и длительности терапии 1–24 месяца риск развития ПМЛ составляет 0,1 на 1000 пациентов, а при индексе $> 1,5$ при аналогичной продолжительности терапии – 1,0 на 1000 пациентов, то есть возрастает в 10 раз [9].

Таким образом, на фоне применения натализумаба важно оценивать JCV-антитела в динамике: в проведенных исследованиях рекомендовано обращать внимание на изменение статуса пациента с серонегативного на серопозитивный. Важно отметить, что применение натализумаба не противопоказано при наличии JCV-антител, так как это не единственный фактор риска развития ПМЛ. Около 55% пациентов с рассеянным склерозом являются серопозитивными по JCV [10], что сопоставимо с популяцией здоровых лиц [11].

В наблюдаемой группе в большинстве случаев мы продолжали терапию Тизабри, доведя количество инфузий до 12, как в случае отри-



цательного, так и положительного результата теста на JCV-антитела. В клиническом случае № 6 терапия была прервана после 10 инфузий ввиду высокого нарастания значения индекса антител в динамике (с 2,8 до 3,72 за семь месяцев). В остальных случаях также учитывалась сероконверсия. В случаях № 9 и 10 было выполнено более 12 инфузий при положительном тесте на JCV-антитела на момент назначения препарата ввиду высокой активности заболевания, молодого возраста пациенток, их желания продолжать терапию Тизабри. В этих двух случаях терапия была позже прервана по желанию пациенток (планируемая беременность в одном случае и желание отменить препарат без уточнения причины в другом).

Тактика ведения пациентов в случае прекращения терапии натализумабом

Наконец, еще одним крайне актуальным вопросом на сегодняшний день является течение болезни, возврат активности и тактика ведения пациентов в случае прекращения терапии натализумабом. В настоящее время активно разрабатывается оптимальная тактика ведения пациентов после отмены натализумаба по тем или иным причинам.

Опубликованы результаты анализа, в котором оценивали, как прекращение терапии натализумабом влияет на клиническую активность (частота обострений) у 1866 пациентов и МРТ-активность (количество накапливающих контрастное вещество очагов) у 341 пациента с ремиттирующим рассеянным склерозом за восемь месяцев наблюдения. Было показано, что оба параметра активности патологического процесса увеличиваются после прекращения указанной терапии, достигая пика между четвертым и седьмым месяцами. Возврат активности болезни не зависит от длительности терапии натализумабом, перевода пациента на альтернативную терапию, а также отмечается у пациентов с высокой

активностью рассеянного склероза [12]. Однако феномен рикошета по частоте обострений или активности накапливающих контраст очагов отмечен не был.

Согласно результатам другого когортного исследования, у 375 больных рассеянным склерозом с высокой активностью заболевания средняя частота развития обострений после прекращения терапии натализумабом может увеличиваться, но у большинства больных не достигает тех значений, которые были до начала терапии натализумабом. Для сравнения: частота обострений до начала терапии натализумабом составляла 0,94 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,88–1,00), во время терапии натализумабом 0,47 (95% ДИ 0,43–0,52), на первом – шестом месяце после отмены натализумаба 0,63 (95% ДИ 0,51–0,76), на 7–12-м месяце 0,55 (95% ДИ 0,42–0,70). Другими словами, частота обострений после прекращения терапии натализумабом в целом по группе не превысила аналогичный показатель до начала терапии. Однако у 22% пациентов течение болезни после прекращения указанной терапии могло быть классифицировано как феномен рикошета по частоте обострений: частота обострений после отмены натализумаба была выше, чем до начала лечения. У этих же больных отмечена более высокая частота обострений и в период лечения натализумабом [13].

По данным ряда авторов, при наблюдении за 201 пациентом в течение 12 месяцев синдром отмены по активности заболевания отмечен в 11,9% случаев. При этом средняя частота обострений до терапии натализумабом была меньше и терапевтический ответ был хуже именно у тех пациентов, у которых в дальнейшем отмечался феномен рикошета, в сравнении с пациентами без данного феномена. Пациенты без синдрома отмены также чаще раньше переводились на альтернативную терапию [14].

Данные по течению рассеянного склероза в первый год после отме-

Таблица 2. Количество выполненных инфузий на момент отмены препарата и на момент выявления JCV-антител

| №* | Число выполненных инфузий | Число инфузий до обнаружения JCV-антител |
|----|---------------------------|--|
| 2 | 14 | 12 |
| 3 | 28 | 26 |
| 6 | 10 | 7 |
| 7 | 12 | 8 |
| 8 | 22 | 17 |
| 9 | 22 | 0* |
| 10 | 20 | 0* |
| 12 | 12 | 8 |

* Нумерация клинических случаев как в таблице 1.

* Положительные JCV-антитела были выявлены на этапе назначения препарата.

ны Тизабри у пациентов, наблюдавшихся в Научном центре неврологии, приведены в таблице 3. В случаях № 6 и 9 частые обострения после отмены Тизабри потребовали не только назначения метилпреднизолона по стандартной схеме, но и проведения высокообъемного плазмафереза из-за полученной высокой суммарной дозы метилпреднизолона (12–13 г) в течение последних месяцев. Важно отметить: в случаях диагностирования по МРТ выраженной активации патологического процесса (в клинических случаях № 7 и 8) обострения не были тяжелыми по неврологическому дефициту и хорошо поддавались терапии глюкокортикостероидными препаратами. В случаях № 2 и 10 в течение года наблюдения отмечалось постепенное нарастание неврологического дефицита, что соответствует вторично-прогредиентному течению заболевания. В остальных двух случаях (№ 3 и 12) обострений рассеянного склероза не зафиксировано (табл. 2).

Как видно из рисунка, в период терапии Тизабри отмечалось уменьшение выраженности неврологического дефицита, стабилизировалась сумма баллов по шкале EDSS. После же прекращения терапии сумма баллов по шкале EDSS либо несколько увеличилась (у восьми пациен-



Таблица 3. Клинические данные по течению рассеянного склероза в первый год после отмены Тизабри

| №* | EDSS на момент отмены Тизабри | Срок до возобновления терапии ПИТРС первой линии, мес. | ПИТРС первой линии, назначенный после отмены Тизабри | Число обострений в течение одного года после отмены Тизабри | Максимальный балл по EDSS в период обострения | Срок до первого обострения после отмены Тизабри, мес. |
|----|-------------------------------|--|--|---|---|---|
| 2 | 6,0 | | | ВПРС | | |
| 3 | 3,0 | 3 | Метипред, потом Копаксон | 0 | | |
| 6 | 1,5 | 6 | Копаксон | 4 | 6 | 4 |
| 7 | 1,5 | 5 | Копаксон | 2 [#] | 3 | 7 |
| 8 | 1,5 | 5 | Копаксон | 1 [#] | 2,5 | 5 |
| 9 | 1,5 | | Отказ пациента | 3 | 6,0 | 3 |
| 10 | 3,5 | | Отказ пациента | ВПРС | | |
| 12 | 2,5 | 3 | Копаксон | 0 | 2,5 | |

* Нумерация клинических случаев как в таблице 1.

[#] Одно из обострений удовлетворяло критериям феномена рикошета после отмены Тизабри.

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

тов сумма баллов выросла на 0,5–1), либо осталась неизменной. Исключением стал случай № 2, когда в результате развития вторично-прогрессирующего рассеянного склероза неврологический дефицит через год после отмены Тизабри стал превышать таковой на момент назначения препарата. До настоящего времени не получено результатов рандомизированных исследований, позволяющих ответить на вопрос: «Что делать после прекращения

терапии натализумабом?» По данным группы экспертов из Германии (Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose), делать перерыв в лечении или вводить метилпреднизолон один раз в месяц нецелесообразно, в отличие от переключения на другую линию терапии. Для перевода на терапию финголимодом необходимо выдержать восьминедельный интервал, в то время как лечение глатирамера ацетатом или интерферонами бета можно начи-

нать непосредственно сразу после отмены натализумаба [15].

В Италии проведено сравнительное исследование продолжения терапии натализумабом после двух лет (24 введения) и отмены/замены на препараты первой линии. Феномена рикошета заболевания у пациентов, прекративших прием натализумаба, не отмечено. Однако в группе натализумаба клиническая и радиологическая активность рассеянного склероза была значительно ниже, чем у «переключенных» или «прекративших» терапию. Таким образом, по данным литературы, прекращение терапии натализумабом у пациентов с хорошим ответом на терапию может обсуждаться только при наличии высокого риска развития ПМЛ, при условии, что этот риск перевешивает пользу от продолжения терапии [16].

Заключение

Из нашего собственного опыта применения Тизабри можно сделать следующие выводы. Препарат Тизабри хорошо переносится и оказывается эффективным в случаях активного течения демиелинизирующего процесса и в случаях неэффективности ПИТРС первой линии. В течение первых двух лет терапии у пациентов отмечена сероконверсия по JCV-антителам, у некоторых пациентов в сочета-

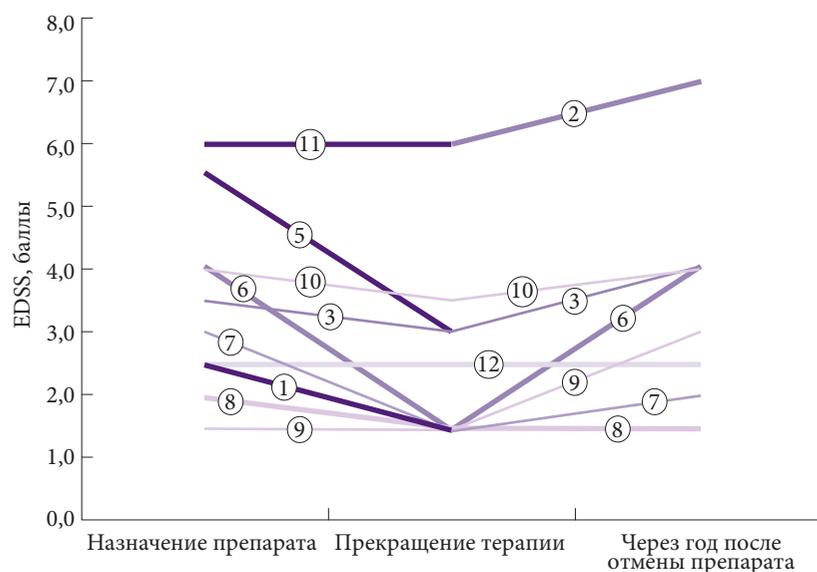


Рисунок. Сумма баллов по шкале EDSS на момент назначения Тизабри, на момент прекращения терапии и через год после отмены препарата (нумерация клинических случаев как в таблице 1)



ТИЗАБРИ
(натализумаб)

ТИЗАБРИ – новые возможности достичь желанной цели в терапии РС

Остановить прогрессирование РС:

- На 81% снижение ежегодной частоты обострений за 2 года у пациентов с высокоактивным* ремиттирующим РС¹
- В 5 раз больше пациентов без признаков активности рассеянного склероза по сравнению с плацебо²
- 83% без прогрессирования неврологических нарушений за 2 года терапии³
- У 9 из 10 пациентов в подгруппе пациентов с высокоактивным* РС, получавших Тизабри, не отмечено прогрессирования заболевания за 2 года⁴

Добиться восстановления нарушенных функций:

- У 1 из 4 пациентов в течение 2 лет снизился уровень инвалидизации по шкале EDSS** (с исходным уровнем EDSS $\geq 2,0$)⁴
- У 1 из 3 пациентов с высокоактивным РС отмечали длительное улучшение неврологического статуса (исходный уровень EDSS $\geq 2,0$)⁴

Улучшить качество жизни пациентов с РС:

- Тизабри значительно улучшает когнитивные и двигательные функции (MSFC***)⁵
- Достоверное улучшение когнитивных и двигательных функций (SF-36)⁶



* ≥ 2 обострений в течение года и ≥ 1 Gd+ очагов от исходного. ** EDSS (Expanded Disability Status Scale) – расширенная шкала оценки степени инвалидизации. *** MSFC-индекс обеспечивает сфокусированную чувствительную оценку неврологических нарушений у пациентов с рассеянным склерозом.
 Ссылки: 1. Hutchinson M, et al. J Neurool. 2009; 256: 405–415. 2. Havrdova E, et al. Lancet Neurol. 2009; Mar. 8 (3): 254–60. 3. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E, et al. for the AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med; 2006; 354: 899–910. 4. Munschauer F, et al. P. 474, presented at WCTRIMS 2008, Montreal, Canada, 5. Polman C, et al. Neurology; 2010. 74 (suppl 3): S8–S15. 6. Data on file. Biogen Idec.
 Сокращенная информация по назначению. Регистрационный номер: ЛПН-008582/10. Торговое название: Тизабри. МНН: Натализумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: Тизабри показан для монотерапии ремиттирующей формы рассеянного склероза следующим группам больных: 1) Пациентам с активным течением заболевания, несмотря на лечение интерфероном бета. Данная группа пациентов, может быть определена как группа пациентов не поддающихся лечению полным и адекватным курсом (по крайней мере в течение 1 года) интерферона бета. У них должно быть не менее 1 рецидива в течение предыдущего года терапии и не менее 9 T2-гиперинтенсивных очагов на МРТ головного мозга или не менее 1 очага, видимого при применении контрастных средств для МРТ, содержащих гадолиний. Под пациентами «без ответа» на проводимую терапию следует понимать пациентов с неизменной или увеличенной частотой обострений по сравнению с предыдущим годом, либо текущими тяжелыми обострениями даже при лечении продолжительностью менее года. 2) Пациентам с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом (т.е. перенесшим ≥ 2 обострений в течение года и имеющим ≥ 1 очагов на МРТ головного мозга, накапливающих контрастные средства для МРТ, содержащих гадолиний, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с результатами предыдущей МРТ). Противопоказания: гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ; прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), повышенный риск инфекции условно-патогенными микроорганизмами, в том числе иммунодефицитные состояния; одновременное применение интерферона бета или глутамина ацетата; злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи, дети и подростки. Способ применения и дозы: терапия Тизабри должна назначаться и находиться под постоянным контролем врачей, специализирующихся на диагностике и лечении неврологических заболеваний, в учреждениях, имеющих возможности проведения МРТ. После разведения раствор вводится в форме инфузии примерно в течение часа; во время инфузии и в течение часа после нее больные должны оставаться под наблюдением в связи с возможностью реакций гиперчувствительности. Быстрое введение Тизабри не допускается. Возраст (с 65 лет): Тизабри 300 мг вводится в/в в виде инфузии один раз в 4 нед. Побочное действие: частые ($>1/100$, $<1/10$); инфекции мочевыводящих путей, назофарингит, крапивница, головная боль, головокружение, рвота, тошнота, боль в суставах, сонливость, лихорадка, утомляемость, редкие ($<1/1000$, $<1/100$); гиперчувствительность. Особые указания: Применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ и, как результат, привести к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации. При появлении новых неврологических симптомов необходимо приостановить терапию до исключения ПМЛ. Практически у всех пациентов, получающих лечение Тизабри, с развитием ПМЛ и последующей отменой Тизабри, был отмечен воспалительный синдром восстановления иммунитета. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Препарат зарегистрирован МЗ РФ: ЛПН-008582/10 от 23.08.2010. ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф: (495) 502 1625. www.takeda.com/ru. Дата выпуска материала: ноябрь 2014.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.



нии со значительным нарастанием индекса JCV-антител, что, возможно, влияет на риск развития ПМЛ. В случае прекращения терапии натализумабом необходима четкая организация перевода пациента на другие ПИТРС.

Использование Тизабри не лишено риска, и долгосрочное его применение требует осторожности. При назначении новых, высокоселективных препаратов важно уделять внимание минимизации рисков. Оценка риска и пользы от применения того

или иного препарата для лечения рассеянного склероза – сложный, но необходимый этап выбора терапевтической стратегии для конкретного пациента. Строгое соблюдение плана управления рисками – залог безопасности терапии. *

Литература

1. Рассеянный склероз. Клиническое руководство / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М.: Реал тайм, 2011.
2. Переседова А.В., Завалишин И.А. Современное состояние проблемы рассеянного склероза // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2009. № 1. С. 43–47.
3. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations // J. Neurol. 2008. Vol. 255. № 10. P. 1449–1463.
4. Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова М.В. и др. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013. № 3. С. 47–54.
5. Ивашкова Е.В., Петров А.М., Вотинцева М.В. и др. Современные этические аспекты проведения клинических исследований лекарственных средств у пациентов с рассеянным склерозом // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. № 2. С. 32–37.
6. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 9. P. 899–910.
7. Попова Е.В., Брылев Л.В., Давыдовская М.В. Предварительные результаты наблюдательной программы «Совет» по применению препарата натализумаб для лечения больных ремиттирующим рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. № 2. С. 79–82.
8. Захарова М.Н. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (обзор литературы) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 9. С. 29–34.
9. www.biogenidec.com.
10. Tornatore C., Clifford D.B. Clinical vigilance for progressive multifocal leukoencephalopathy in the context of natalizumab use // Multiple Sclerosis. 2009. Vol. 15. Suppl. 4. P. 16–25.
11. Egli A., Infanti L., Dumoulin A. et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors // J. Infect. Dis. 2009. Vol. 199. № 6. P. 837–846.
12. O'Connor P.W., Goodman A., Kappos L. et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis // Neurology. 2011. Vol. 76. P. 1858–1865.
13. Sorensen P.S., Koch-Henriksen N., Petersen T. et al. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients // J. Neurol. 2014. Vol. 261. № 6. P. 1170–1177.
14. Salhofer-Polanyi S., Baumgartner A., Kraus J. et al. What to expect after natalizumab cessation in a real-life setting // Acta Neurol. Scand. 2014. Vol. 130. № 2. P. 97–102.
15. Havla J., Kleiter I., Kumpfel T. Bridging, switching or drug holidays – how to treat a patient who stops natalizumab? // Ther. Clin. Risk Manag. 2013. Vol. 9. P. 361–369.
16. Clerico M., Schiavetti I., de Mercanti S.F. et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab evidence from an Italian spontaneous, prospective, and observational study (the TY-STOP Study) // JAMA Neurol. 2014. Vol. 71. № 8. P. 954–960.

Experience of Using Natalizumab (Tysabri) at the Research Center of Neurology

A.A. Vorobyeva, T.O. Simaniv, M.N. Zakharova, I.A. Zavalishin, A.V. Peresedova

Research Center of Neurology

Contact person: Anastasiya Vyacheslavovna Peresedova, a.v.peresedova@mail.ru

Here, we sum up the experience of using natalizumab (a drug that alters course of multiple sclerosis) that has been collected at the Research Center of Neurology during 2012–2014. Efficacy, safety and tolerability of using natalizumab were analyzed. It is noted that natalizumab is well tolerated and turned out to be effective in case of active course of demyelinating process as well as when the first line-drugs altering course of multiple sclerosis were ineffective. It is emphasized a need to follow a plan for minimizing risks of side effects caused by therapy. A tactics for patient management after completing treatment with natalizumab is discussed.

Key words: multiple sclerosis, drugs altering course of multiple sclerosis, natalizumab



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
О Р Г А Н И З А Ц И Я
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ

**РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»**

115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр.15

Тел./факс: +7 (495) 645-21-98, E-mail: info@neuromuscular.ru

www.neuromuscular.ru

Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» – некоммерческое объединение врачей, занимающихся проблемами дифференциальной диагностики и лечения пациентов с заболеваниями периферического нейромоторного аппарата, создана в ноябре 2010 г. Ее членами являются ведущие специалисты в области неврологии, нейрофизиологии, нейрохирургии, ревматологии и других смежных направлений.

Официальным изданием организации является ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал «Нервно-мышечные болезни», который был основан в 2011 г.

Общество ежегодно проводит научные конференции, образовательные семинары, лекционные курсы, мастер-классы и другие мероприятия с привлечением ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области нервно-мышечной патологии, а также оказывает информационную, научно-методическую и организационную помощь своим членам и создает условия для повышения их профессионального уровня.



Эффективность патогенетической терапии при синдроме Гийена – Барре

Н.А. Супонева, М.А. Пирадов, Д.А. Гришина, Е.Г. Мочалова

Адрес для переписки: Наталья Александровна Супонева, nasu2709@mail.ru

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 145 пациентов, получавших лечение в Научном центре неврологии в период с 2000 по 2011 г. по поводу установленного диагноза «синдром Гийена – Барре» (СГБ), среди них 79% с острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией (ОВДП), 21% с острой моторной и моторно-сенсорной аксональной невропатией. У большинства (50%) пациентов наблюдалось тяжелое течение СГБ, 21% больных нуждались в респираторной поддержке. В остром периоде заболевания (медиана 10 [6; 15] суток от начала СГБ) всем пациентам проводилась патогенетическая терапия: плазмаферез (92%) или введение внутривенного иммуноглобулина (8%). На фоне лечения у 76% больных наблюдался регресс неврологической симптоматики (терапия считалась эффективной), у 15% состояние стабилизировалось (недостаточная эффективность терапии), у 9% продолжал нарастать неврологический дефицит (неэффективная терапия).

Сравнение неврологического статуса больных в остром периоде до и после лечения, получивших полноценный (суммарно за курс плазмафереза было изъято плазмы в объеме 120 мл/кг массы тела или введено 2 г/кг массы тела иммуноглобулина G) и редуцированный (количество изъятой плазмы менее 120 мл/кг массы тела) объем лечения, показало достоверное улучшение по шкалам NIS, MRS, INCAT, САШ, R-ODS и индексу Бартел в обеих группах ($p < 0,05$).

Дополнительный анализ, включивший пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ОВДП, а также больных с аксональными формами СГБ, показал, что только полный объем патогенетической терапии обеспечивает достоверно более полный регресс неврологического дефицита в остром периоде и уменьшает степень инвалидизации (по шкалам INCAT, САШ, NIS и MRC и индексу Бартел).

Вместе с тем объем патогенетической терапии не влияет на выраженность неврологического дефицита и степень инвалидизации в отдаленном периоде (через шесть и 12 месяцев после начала СГБ). Следовательно, главная цель проводимого лечения – уменьшение тяжести течения заболевания и минимизация рисков развития осложнений в остром периоде заболевания (острых венозных тромбозов, тромбоэмболий, гипостатических и вентилятор-ассоциированных пневмоний, сепсиса). Таким образом, обязательным является проведение полного курса патогенетического лечения всем больным СГБ, особенно при тяжелом его течении, а также пациентам с аксональными формами заболевания.

Ключевые слова: синдром Гийена – Барре, острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, острая аксональная невропатия, плазмаферез, внутривенная иммунотерапия



Введение

Синдром Гийена – Барре (СГБ) – это спорадически возникающая острая аутоиммунная полиневропатия, которая считается наиболее частой причиной постинфекционных неврологических нарушений периферической нервной системы [1]. Мировые показатели заболеваемости СГБ колеблются от 0,4 до 4 человек на 100 тыс. населения [2–5]. Заболеваемость в стандартном регионе России (например, в Ярославской области), по современным данным, составляет 1,8 на 100 тыс. человек [6].

Клинический симптомокомплекс при СГБ включает в себя прогрессирующие двигательные и чувствительные нарушения в виде периферических парезов рук и ног, чувствительных нарушений в конечностях и болевой синдром. В каждом третьем случае развивается тяжелая форма заболевания с нарушением ходьбы. Каждый четвертый больной нуждается в искусственной вентиляции легких из-за вовлечения в патологический процесс дыхательной мускулатуры [4, 7, 8].

В зависимости от точки приложения аутоиммунной атаки выделяют три основные формы СГБ:

- 1) острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ОВДП) – 70–80% от всех случаев СГБ в мире, а в Европе и Северной Америке до 95% [3, 5, 9];
- 2) острую моторную аксональную невропатию (ОМАН) – 10–15% от всех случаев СГБ в мире;
- 3) острую моторно-сенсорную аксональную невропатию (ОМСАН) – до 5% от всех случаев СГБ в мире.

Две последние формы СГБ часто объединяют в одну группу аксональных форм, так как считается, что они являются разной степенью проявления одного и того же патологического состояния [10]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, в Японии, Китае и Южной Америке аксональные формы развиваются гораздо чаще, чем в Европе (до 30–47% от всех случаев СГБ) [3, 11, 12].

СГБ характеризуется монофазным самоограничивающимся течением. Несмотря на тяжесть острого периода, у большинства больных (60–80%) наблюдается полное восстановление двигательных функций и хороший ответ на патогенетическую терапию (курс программного высокообъемного плазмафереза или внутривенного иммуноглобулина класса G) [5, 8, 13, 14]. Проведение такой терапии формально считается допустимым, поскольку действующие на сегодняшний день медико-экономические стандарты по полиневропатиям не содержат детализированных схем. Схожие проблемы существуют и в других развивающихся странах, например Бангладеш и Индии. Вместе с тем из-за скудной оснащенности российских клиник аппаратами для высокообъемного плазмафереза и достаточно низкой доступности внутривенного иммуноглобулина пациенты зачастую не получают должного объема лечения [6]. Особенности ответа на патогенетическую терапию, в том числе в редуцированном объеме, а также исходы СГБ в российской популяции детально не изучены. Следует напомнить о необходимости проведения специфического лечения заболевания, которое позволяет предотвратить прогрессирование СГБ до степени глубокого тетрапареза и пареза дыхательной мускулатуры и предупредить развитие жизнеугрожающих осложнений [5, 7, 8]. Однако лечение не всегда оказывается достаточно эффективным: около 20% пациентов, перенесших данное заболевание, не могут самостоятельно ходить спустя шесть месяцев после СГБ, а 12% больных – и через год [15–17].

По приблизительным подсчетам, в России ежегодно заболевают СГБ не менее 2700 человек, в Москве – около 200 пациентов. К настоящему времени накоплен большой опыт наблюдения и ведения таких больных в ведущем неврологическом центре России –

Научном центре неврологии (Москва), более 40 лет специализирующемся в этой области.

Цель исследования

Изучение эффективности патогенетической терапии (плазмафереза) СГБ в полном и редуцированном объеме на примере жителей г. Москвы и Московской области.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе Научного центра неврологии.

Субъект исследования – жители Москвы и Московской области, которые отвечали критериям исследования.

Объект исследования – истории болезни, выписные эпикризы, амбулаторные карты, протоколы обследований пациентов с СГБ, получавших консультацию или проходивших лечение в Научном центре неврологии в период с 2000 по 2011 г.

Всего проанализировано 145 клинических случаев, включенных в общую выборку для последующего статистического и системного анализа. В исследование включались пациенты с первично выявленным и подтвержденным диагнозом СГБ (по диагностическим критериям СГБ, ВОЗ, 1993 г. [8]) любого возраста и степени тяжести, заболевшие в период с 2000 по 2011 г., обращавшиеся за консультативной помощью, проходившие лечение в Научном центре неврологии или лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы. Из исследования исключались пациенты с тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации, а также больные с ошибочным или неподтвержденным диагнозом СГБ.

Метод исследования: ретроспективный анализ медицинской документации (формы № 027/у, 003/у, 25/у).

Форма СГБ уточнялась по результатам электронейромиографии (ЭНМГ) согласно нейрофизиологическим критериям классификации СГБ по R. Hadden [18]. В сомнительных случаях (по данной

Неврология



классификации «неопределенная группа») окончательное решение о принадлежности к той или иной форме принималось по совокупности изменений ЭНМГ-параметров, полученных в процессе динамического наблюдения с повторным проведением ЭНМГ. Степень нарушений двигательных функций при СГБ в остром периоде заболевания оценивалась по Североамериканской шкале тяжести двигательного дефицита (САШ) [8]. Так, легкой степени тяжести соответствовали стадии I и II, средней степени – стадия III, тяжелой степени – стадия IV, крайне тяжелой степени – стадия V. Описание неврологического статуса пациентов проводилось по шкале оценки невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score – NIS) [8], шкале оценки мышечной силы Британского совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council Weakness Scale sum score – MRC-SS) [19], шкале инвалидизации (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment – INCAT) [8], индексу активности повседневной жизни Бартел [20], шкале инвалидизации на основе модели Rasch (Rasch-built Overall Disability Scale – R-ODS) [21]. Пациентам проводилась патогенетическая терапия курсами плазмафереза или внутривенного иммуноглобулина G. Согласно общепринятым мировым стандартам [7, 8, 14, 22], терапия считалась выполненной в полном

объеме, если суммарно за курс плазмафереза было изъято плазмы в объеме 120 мл/кг массы тела пациента, а при внутривенной иммунотерапии было введено 2 г/кг массы тела иммуноглобулина G. Если количество изъятой плазмы составляло менее 120 мл/кг массы, объем терапии считался редуцированным. Во всех случаях внутривенной иммунотерапии был проведен полноценный объем лечения, а поскольку патогенетическая терапия обоими способами признана равнозначной [8, 13, 23], эти пациенты были включены в общую выборку.

Эффективность лечения оценивалась по сумме нескольких критериев. Во-первых, изменение клинической картины. Эффективным лечением считалось при регрессе неврологической симптоматики, недостаточным результат признавался при стабилизации состояния больного, при нарастании симптоматики несмотря на проводимые мероприятия регистрировалось отсутствие эффекта. Во-вторых, сравнение результатов оценки неврологического статуса пациентов по шкалам, перечисленным выше, а также сроков наступления стадии III по САШ в периоде восстановления (у тяжелых и крайне тяжелых больных). В-третьих, отдаленные результаты. Оценивалось влияние проведенного лечения на состояние больных через шесть и 12 месяцев по шкалам САШ, MRC, INCAT, R-ODS и индексу Бартел.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов сравнения. После теста на нормальность распределения (Шапиро – Уилка) количественные данные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Me25%; Me75%]). В силу того что распределение отличалось от нормального, применялись методы непараметрической статистики. Межгрупповое сравнение значимости клинических и параклинических параметров при равном ко-

личестве наблюдений проводили с помощью парного W-критерия Уилкоксона, а при неравном количестве наблюдений – U-критерия Манна – Уитни (гипотеза о различиях между группами принималась при $p < 0,05$). Качественные данные были представлены в виде абсолютных значений и процентов. Взаимосвязь качественных показателей исследовали с помощью критерия χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, точного критерия Фишера. Для исследования взаимосвязи количественных признаков независимо от вида их распределения, количественного и качественного порядкового признака применяли непараметрические методы корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена (R)). Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). При проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов учитывались современные международные требования к представлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях на соискание ученой степени [24].

Результаты исследования

Характеристика пациентов с СГБ

В общую выборку было включено 145 пациентов с СГБ: 71 мужчина и 74 женщины (49 и 51% соответственно). Возраст на момент начала заболевания варьировал от 12 до 79 лет, медиана дебюта симптомов приходилась на 46 [33; 58] лет. Распределение пациентов с СГБ по степени тяжести в остром периоде представлено на рисунке 1. По результатам ЭНМГ ОВДП диагностирована в 116 (80%) случаях, ОМАН и ОМСАН – в 17 (12%) и 12 (8%) случаях соответственно. Искусственная вентиляция легких проводилась 30 (21%) пациентам, медиана длительности респираторной поддержки составила 22 [14; 48] дня. Сроки начала искусственной вентиляции легких приходились на седьмые [5-е; 12-е] сутки.

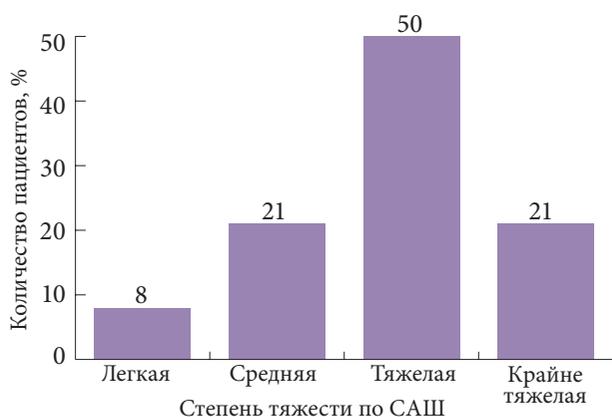


Рис. 1. Степень тяжести двигательного дефицита по САШ в остром периоде у исследованных пациентов с СГБ



Бульбарные расстройства наблюдались у 52 (36%) пациентов, 30 (21%) больных были обеспечены зондовым питанием, сроки начала которого приходились на восьмой [5-й; 12-й] день с продолжительностью 26 [13; 53] суток.

В остром периоде заболевания всем пациентам проводилась патогенетическая терапия: плазмаферез (n = 138, 78%) или введение внутривенного иммуноглобулина (n = 13, 7%). Сроки начала лечения приходились на десятые [6-е; 15-е] сутки.

На фоне лечения у 76% больных наблюдался регресс неврологической симптоматики (терапия считалась эффективной), у 15% – состояние стабилизировалось (недостаточная эффективность терапии), у 9% – продолжал нарастать неврологический дефицит несмотря на проводимую терапию (неэффективная терапия).

Эффективность патогенетической терапии

Для выявления факторов, которые могут повлиять на успех патогенетического лечения, были оценены группы пациентов, у которых терапия была признана эффективной (n = 110) и недостаточно эффек-

тивной (n = 35). В обеих группах различия по объему проведенной терапии, времени ее начала, возрасту и полу больных не были достоверными (p > 0,05). Разница обнаружилась между формами СГБ (p < 0,05). Среди больных с хорошим эффектом терапии 97 (88%) человек перенесли ОВДП и только 13 (12%) пациентов – аксональные формы СГБ. Недостаточный эффект наблюдался у 19 (51%) больных с ОВДП и у 16 (49%) больных с аксональными формами СГБ. Кроме того, обнаружены достоверные различия в ближайшем восстановительном периоде (p < 0,05): медиана срока наступления стадии III по САШ после лечения у тяжелых пациентов составляла в случае эффективности терапии 36 [23; 56] суток, а в случае недостаточной эффективности терапии – 131 [71; 215] день.

В то же время стоит отметить исходно более тяжелое состояние пациентов в группе с недостаточной эффективностью терапии (p < 0,05). В искусственной вентиляции легких (стадия V по САШ) нуждались 14 (40%) пациентов, 16 (46%) больных были обездвижены, остальные пять (14%) человек перенесли СГБ средней

и легкой степени тяжести. При этом среди больных, показавших хороший ответ на лечение, стадия V по САШ отмечалась только у 16 (15%) человек, стадия VI – у 57 (52%) больных, а средняя и легкая степень СГБ наблюдалась в 37 (33%) случаях.

Оценки по шкале NIS тоже были различными (p < 0,05): при недостаточном эффекте терапии медиана составляла 131 [114; 156] балл, в случае эффективности – 104 [78; 129] балла. По шкале MRC-SS медиана суммарного балла у больных с недостаточной эффективностью лечения была равна 24 [16; 34], у пациентов с хорошим действием терапии – 46 [30; 56]. Поскольку состояние больных в остром периоде оказалось достоверно разным, сравнение групп по шкалам в позднем восстановительном периоде не проводилось.

Оценка результатов лечения у пациентов, получивших патогенетическую терапию в редуцированном и полном объеме. Все пациенты были разделены на две группы по объему проведенного патогенетического лечения: полный объем получили 108 (74%) человек, редуцированный –

Таблица 1. Оценка неврологического статуса пациентов в зависимости от объема полученной патогенетической терапии (Me [Me25%; Me75%])

| Шкала | Острый период | | | | После лечения | | | |
|---|-------------------------------|------------------------|--|--|-------------------------------|------------------------|--|--|
| | Редуцированный объем (n = 37) | Полный объем (n = 108) | Значение p, редуцированный и полный объемы | Значение p, статус до и после лечения ¹ | Редуцированный объем (n = 37) | Полный объем (n = 108) | Значение p, редуцированный и полный объемы | Значение p, статус до и после лечения ² |
| NIS | | | | | | | | |
| ■ общий балл | 92 [70; 128] | 119 [94; 141] | 0,006 | 0,0001 | 70 [48; 104] | 90 [62; 119] | 0,044 | 0,0001 |
| ■ снижение мышечной силы рук и ног | 59 [42; 82] | 82 [61; 102] | 0,001 | 0,0001 | 44 [22; 66] | 60 [34; 84] | 0,019 | 0,0001 |
| ■ расстройства чувствительности | 8 [4; 10] | 8 [4; 12] | 0,534 | 0,083 | 8 [4; 10] | 8 [4; 12] | 0,549 | 0,348 |
| MRC-SS | | | | | | | | |
| ■ общий балл | 48 [32; 60] | 35 [24; 50] | 0,036 | 0,001 | 56 [42; 70] | 46 [32; 62] | 0,280 | 0,0001 |
| ■ мышечная сила в руках | 28 [20; 32] | 20 [14; 28] | 0,020 | 0,0001 | 28 [24; 36] | 28 [20; 34] | 0,060 | 0,0001 |
| ■ мышечная сила в ногах | 20 [14; 28] | 16 [8; 22] | 0,039 | 0,0001 | 28 [18; 32] | 20 [12; 28] | 0,070 | 0,0001 |
| INCAT | | | | | | | | |
| ■ общий балл | 8 [5; 10] | 10 [9; 10] | 0,004 | 0,001 | 7 [4; 10] | 10 [6; 10] | 0,052 | 0,0001 |
| ■ способность выполнять действия руками | 4 [3; 5] | 5 [3; 5] | 0,008 | 0,005 | 4 [2; 5] | 4 [3; 5] | 0,084 | 0,0001 |
| ■ способность к передвижению | 5 [2; 5] | 5 [5; 5] | 0,006 | 0,001 | 4 [1; 5] | 5 [3; 5] | 0,033 | 0,0001 |
| Индекс Бартел | 40 [20; 65] | 20 [20; 45] | 0,005 | 0,0001 | 55 [20; 80] | 25 [20; 60] | 0,063 | 0,0001 |
| R-ODS | 8 [0; 19] | 0 [0; 8] | 0,018 | 0,0001 | 10 [0; 28] | 0 [0; 19] | 0,092 | 0,0001 |

¹ Редуцированный объем, n = 37.

² Полный объем, n = 108.



37 (26%). Достоверной разницы при сравнении двух групп по возрасту, полу, времени начала лечения и формам СГБ обнаружено не было.

При сравнении неврологического статуса оказалось, что независимо от объема патогенетической терапии состояние пациентов обеих групп после лечения достоверно улучшилось по всем приведенным выше шкалам, то есть предварительно оба варианта лечения были эффективны (табл. 1). Однако в ходе более детального анализа этих двух групп оказалось, что неврологический статус в остром периоде достоверно различался ($p < 0,05$): пациенты, получившие редуцированный объем терапии, до лечения имели меньшую степень неврологического дефицита, то есть их состояние было исходно легче. Неврологический статус сразу после лечения в сравниваемых группах оказался примерно одинаковым. Следовательно, больший объем патогенетической терапии оказал большее влияние и способствовал восстановлению более тяжелых пациентов до уровня менее тяжелых. Иными словами, проведение патогенетической терапии в полном объеме уменьшает тяжесть состояния больных в остром периоде (рис. 2).

Сравнение двух групп в отдаленном периоде не обнаружило досто-

верных различий по всем оцениваемым шкалам. В частности, оценка по шкале САШ показала, что через полгода среди пациентов, получивших редуцированный объем терапии, 16% передвигались с поддержкой (стадия III), остальные 84% могли ходить самостоятельно (стадия 0–II), четверть из них к этому сроку восстановились полностью. Среди пациентов, прошедших полный объем лечения, 11% были бездвигательны (стадия IV), 21% передвигались с поддержкой, а остальные 68% могли ходить самостоятельно, причем полностью восстановилось 20% пациентов ($p = 0,408$). Медиана оценки по шкале MRC-SS у больных, получивших лечение в редуцированном объеме, составила 74 [64; 80] балла, у пациентов, пролеченных полностью, – 72 [63; 79] балла ($p > 0,05$).

Через год в группе пациентов, получивших редуцированный объем терапии, все больные могли ходить, полностью восстановились 68% из них. Среди пациентов, пролеченных в полном объеме, к этому сроку 4% оставались еще бездвигательными, 8% пациентов передвигались с поддержкой, большинство (88%) могли ходить самостоятельно, полное восстановление наблюдалось в половине случаев (53%) ($p = 0,136$). По шкале MRC-SS состояние больных, получивших редуцированный объем лечения, оценивалось на 80 [76; 80] баллов – так же, как и в группе пациентов, получивших полный объем терапии (80 [80; 80]).

Таким образом, патогенетическая терапия, проведенная как в редуцированном, так и в полном объеме, в остром периоде СГБ (первые две недели от начала заболевания) улучшает состояние больных. В позднем восстановительном периоде (через шесть и 12 месяцев от начала заболевания) состояние пациентов, получивших разный объем терапии, как по выраженности неврологического дефицита, так и по степени инвалидизации достоверно не отличается.

При этом больший объем терапии, вероятно, обладает более высокой эффективностью, что отражает-

ся в равноценной выраженности неврологической симптоматики после курса лечения как у исходно более тяжелых и получивших полный объем лечения больных, так и у исходно более легких пациентов, получивших редуцированный объем. Этот факт заслуживает особого внимания, поскольку именно у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, достоверно более значимое улучшение в остром периоде имеет жизненно важное значение.

Известно, что демиелинизирующие и аксональные формы СГБ существенно отличаются по тяжести протекания, в частности при ОМАН/ОМСАН в два раза чаще развивается дыхательная недостаточность, а продолжительность искусственной вентиляции легких в шесть раз дольше, чем при ОВДП [25]. Это послужило поводом для оценки эффективности полного и редуцированного объема лечения в зависимости от формы СГБ.

Сравнение результатов лечения у пациентов с ОВДП в зависимости от полученного объема терапии

В группе ОВДП полный объем терапии получили 85 (73%) человек, редуцированный объем – 31 (27%). Как редуцированный, так и полный объемы терапии в данном случае эффективны и достоверно улучшают неврологический статус пациентов по всем оцениваемым шкалам. Однако оказалось, что у пациентов с ОВДП, получивших полный объем лечения, наблюдалось достоверно более глубокое поражение по сравнению с пациентами, которым был проведен редуцированный курс терапии. В этой связи было принято решение о сравнении эффективности лечения в зависимости от объема только у тяжелых больных с ОВДП. Среди пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ОВДП редуцированный объем терапии получили 17 (22%) пациентов, полный – 61 (78%). Результаты сравнения в этих двух группах оказались более информативными: больные, получившие полноценное лечение, имели достоверно больший

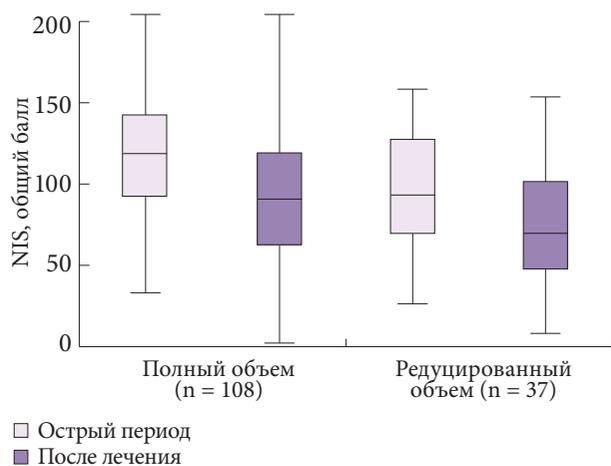


Рис. 2. Сравнение неврологического статуса до и после лечения в группах с полным и редуцированным объемом патогенетической терапии (Me [Me25%; Me75%])



регресс неврологической симптоматики, что подтверждалось улучшением по всем шкалам (табл. 2). Среди пациентов, получивших редуцированный объем терапии, тоже определялось улучшение по шкалам NIS, MRC, R-ODS и индексу Бартел, но по шкалам INCAT и САШ, отражающим инвалидизацию, прогресса не отмечалось, что имеет важное социальное значение. Можно считать, что тяжелые пациенты с ОВДП, получившие недостаточный объем патогенетической терапии, показывают некоторое улучшение состояния, но не настолько выраженное, чтобы это повлияло на их способность к ходьбе и самообслуживанию, в то время как улучшение после полноценного лечения наблюдается и в этой сфере.

Сравнивалась также динамика восстановления тяжелых пациентов с ОВДП после разного объема патогенетического лечения. У больных, получивших редуцированный объем терапии, регресс неврологического дефицита до стадии III по САШ произошел в среднем на 33-и [25-е; 53-и] сутки болезни, у получивших полный объем терапии – на 43-й [24-й; 68-й] день, но показанная разница не оказалась статистически значимой.

Отдаленные результаты лечения также не показали достоверной разницы по шкалам САШ, INCAT, MRC, R-ODS и индексу Бартел. Так, через полгода в группе паци-

ентов, получивших редуцированный объем терапии, 15% больных (n = 2) передвигались с поддержкой, остальные 85% (n = 11) ходили самостоятельно, из них полное восстановление наблюдалось в 15% случаев (n = 2). Среди больных с ОВДП, получивших полный объем терапии, в поддержке при движении нуждалась четверть пациентов (26%), остальные ходили самостоятельно (74%), из них 15% больных к этому моменту восстановились полностью.

Через год в группе больных, получивших редуцированный объем лечения, все пациенты могли передвигаться самостоятельно и более половины (58%) восстановились полностью. Среди тех, кто был пролечен в полном объеме, к этому сроку только один (2%) человек передвигался с поддержкой, остальные ходили самостоятельно, и также половина из них (51%) восстановилась полностью.

Таким образом, среди пациентов с тяжелыми формами ОВДП наблюдалось достоверно лучшее восстановление в остром периоде при проведении полного объема терапии, хотя на отдаленные результаты лечения это не повлияло.

Сравнение результатов лечения у пациентов с аксональными формами СГБ в зависимости от полученного объема терапии

Среди пациентов с ОМАН/ОМСАН полный объем терапии получили 23 (80%) человека, реду-

цированный объем – шесть (20%) больных. Тем не менее несмотря на малую выборку было выполнено сравнение неврологического статуса до и после лечения (табл. 3).

Оказалось, что у пациентов с ОМАН/ОМСАН, получивших полный объем терапии, наблюдалось достоверное уменьшение неврологического дефицита по шкалам NIS и MRC, хотя по шкалам INCAT, САШ и индексу Бартел прогресс не отмечался. Между тем у больных, получивших редуцированный объем лечения, вообще не было зарегистрировано достоверного улучшения ни по одной из шкал.

Оценка эффективности проведенной терапии не показала статистически значимых отличий между двумя группами. Среди пациентов, получивших терапию в редуцированном объеме, в половине случаев наблюдался недостаточный эффект лечения – стабилизация состояния без регресса (n = 3, 50%), остальные продемонстрировали хороший эффект с регрессом неврологической симптоматики на фоне терапии. Среди больных, пролеченных полноценным курсом, у трех (13%) эффект лечения отсутствовал (ухудшился неврологический статус на фоне терапии), у 13 (44%) больных наблюдалась стабилизация состояния и у 10 (43%) был отмечен хороший эффект с регрессом неврологической симптоматики.

Таблица 2. Неврологический статус в остром периоде и после лечения в зависимости от объема проведенной терапии у тяжелых (стадия IV и V по САШ) пациентов с ОВДП (Me [Me25%; Me75%])

| Шкала | Редуцированный объем (n = 17) | | | Полный объем (n = 61) | | |
|---|-------------------------------|---------------|------------|-----------------------|---------------|------------|
| | Острый период | После лечения | Значение p | Острый период | После лечения | Значение p |
| NIS | | | | | | |
| ■ общий балл | 114 [96; 133] | 88 [73; 110] | 0,001 | 124 [107; 146] | 99 [76; 125] | 0,0001 |
| ■ снижение мышечной силы рук и ног | 72 [63; 88] | 58 [46; 76] | 0,001 | 85 [72; 104] | 62 [48; 83] | 0,0001 |
| ■ расстройства чувствительности | 10 [8; 12] | 10 [7; 12] | 0,317 | 9 [6; 12] | 9 [6; 12] | 0,524 |
| MRC-SS | | | | | | |
| ■ общий балл | 36 [32; 36] | 60 [44; 72] | 0,023 | 52 [36; 66] | 36 [20; 48] | 0,0001 |
| ■ мышечная сила в руках | 20 [16; 27] | 28 [22; 30] | 0,013 | 20 [14; 26] | 28 [20; 36] | 0,0001 |
| ■ мышечная сила в ногах | 16 [12; 16] | 20 [14; 27] | 0,013 | 12 [8; 18] | 24 [16; 28] | 0,0001 |
| INCAT | | | | | | |
| ■ общий балл | 10 [9; 10] | 10 [9; 10] | 0,071 | 10 [10; 10] | 10 [9; 10] | 0,0001 |
| ■ способность выполнять действия руками | 5 [4; 5] | 5 [4; 5] | 0,096 | 5 [5; 5] | 5 [4; 5] | 0,0001 |
| ■ способность к передвижению | 5 [5; 5] | 5 [5; 5] | 0,083 | 5 [5; 5] | 5 [5; 5] | 0,003 |
| Индекс Бартел | 20 [20; 25] | 20 [20; 43] | 0,017 | 20 [20; 20] | 20 [20; 41] | 0,0001 |
| R-ODS | 0 [0; 0] | 0 [0; 8] | 0,027 | 0 [0; 0] | 0 [0; 9] | 0,0001 |



Интересно, что период восстановления до стадии III по САШ (прохождение 5 м с поддержкой) у пациентов, получивших редуцированный объем лечения, длился до 45 [18; 82] дней, а у больных, пролеченных полным курсом терапии, – до 183 [80; 246] суток, разница достоверна. Другими словами, несмотря на то что, вероятно, ввиду малого количества человек сравнение неврологического статуса данных больных в остром периоде не обнаружило достоверных различий между двумя группами, состояние пациентов, получивших достаточный объем терапии, было гораздо тяжелее, чем состояние пациентов, пролеченных редуцированным курсом. Тем не менее отдаленные результаты лечения через полгода и год не обнаружили достоверных различий между двумя группами.

Так, через полгода 40% больных с ОМАН/ОМСАН, получивших редуцированный объем терапии, передвигались с поддержкой, остальные 60% могли ходить самостоятельно, но еще не восстановились полностью. Среди пациентов, получивших полный объем лечения, 46% были обездвижены, 27% нуждались в поддержке при движении, остальные 27% ходили самостоятельно, один из них полностью восстановился к этому сроку. Через год все пациенты, получившие редуцированный объем лечения, ходили самостоятельно, один из них полностью выздоровел.

Среди больных, получивших полный курс терапии, 18% оставались обездвиженными, 27% передвигались с поддержкой, остальные 56% могли ходить самостоятельно, причем шесть (27%) человек полностью восстановились.

Такие различия в группах, где не было обнаружено достоверной разницы, могут быть объяснены слишком маленьким размером выборки (шесть человек в группе с редуцированным объемом терапии), которая тем не менее вписывается в большую группу по своим статистическим параметрам.

Таким образом, в остром периоде полноценно проведенная патогенетическая терапия при аксональных формах СГБ достоверно ускоряет темп восстановления, но значимо не влияет на степень инвалидизации больных. Как и при ОВДП, отдаленные результаты при ОМАН/ОМСАН существенно не зависят от объема лечения.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании был получен большой объем статистических данных, касающихся клинической картины, течения и исходов СГБ в российской популяции. Стоит отметить: статистические показатели, полученные при описании выборки пациентов в данном исследовании, в подавляющем большин-

стве случаев соответствуют подобным данным зарубежных авторов [5, 7, 9, 13, 17].

В процессе анализа эффективности патогенетической терапии было выявлено, что больные с ОМАН/ОМСАН более чем в половине случаев (66%) демонстрируют недостаточный ответ на лечение. Кроме того, среди пациентов с недостаточной эффективностью патогенетического лечения оказалось в 2,5 раза больше нуждающихся в искусственной вентиляции легких: 40% в сравнении с 15% больных, на которых терапия произвела ожидаемый эффект. Эти результаты соответствуют многим иностранным источникам, которые относят аксональные формы СГБ и проведение искусственной вентиляции легких к неблагоприятным прогностическим признакам для исхода болезни [8–10, 26, 27]. Возраст старше 60 лет также расценивается в качестве неблагоприятного фактора выздоровления. Однако в настоящем исследовании в данной возрастной категории не было обнаружено подобных различий по результатам терапии (эффективная и недостаточно эффективная). Сравнение показало хорошие результаты лечения в обеих группах, о чем свидетельствует достоверное улучшение неврологического статуса независимо от объема проведенной терапии.

Таблица 3. Неврологический статус в остром периоде до и после лечения в зависимости от объема проведенной терапии у пациентов с аксональными формами СГБ (Me [Me25%; Me75%])

| Шкала | Редуцированный объем (n = 6) | | | Полный объем (n = 23) | | |
|---|------------------------------|---------------|------------|-----------------------|---------------|------------|
| | Острый период | После лечения | Значение p | Острый период | После лечения | Значение p |
| NIS | | | | | | |
| ■ общий балл | 118 [90; 146] | 105 [86; 136] | 0,043 | 122 [114; 145] | 112 [86; 126] | 0,0001 |
| ■ снижение мышечной силы рук и ног | 85 [68; 108] | 77 [59; 99] | 0,066 | 98 [73; 118] | 79 [57; 111] | 0,001 |
| ■ расстройств чувствительности | 0 [0; 8] | 0 [0; 8] | 0,317 | 4 [0; 9] | 4 [0; 9] | 0,317 |
| MRC-SS | | | | | | |
| ■ общий балл | 34 [22; 43] | 40 [24; 50] | 0,317 | 26 [18; 44] | 36 [20; 49] | 0,010 |
| ■ мышечная сила в руках | 20 [11; 24] | 21 [11; 27] | 0,109 | 16 [9; 23] | 20 [11; 29] | 0,015 |
| ■ мышечная сила в ногах | 15 [11; 20] | 19 [14; 23] | 0,109 | 10 [7; 20] | 14 [9; 23] | 0,004 |
| INCAT | | | | | | |
| ■ общий балл | 10 [6; 10] | 10 [6; 10] | 1 | 10 [10; 10] | 10 [9; 10] | 0,414 |
| ■ способность выполнять действия руками | 5 [4; 5] | 5 [4; 5] | 0,317 | 5 [5; 5] | 5 [4; 5] | 0,020 |
| ■ способность к передвижению | 5 [3; 5] | 5 [2; 5] | 0,317 | 5 [5; 5] | 5 [5; 5] | 0,059 |
| Индекс Бартел | 20 [20; 61] | 20 [20; 61] | 1 | 20 [20; 25] | 20 [20; 40] | 0,167 |
| R-ODS | 0 [0; 14] | 0 [0; 14] | 1 | 0 [0; 0] | 0 [0; 12] | 0,028 |



Тем не менее состояние больных, получивших полноценное лечение, изначально было более тяжелым, но после лечения сравнялось с состоянием пациентов, получивших редуцированный объем, исходный неврологический статус которых оценивался как менее тяжелый. На этом основании можно предположить, что полноценное лечение все-таки более эффективно в остром и раннем восстановительном периодах. В то же время сравнение больных этих групп в отдаленном восстановительном периоде не показало достоверных различий в неврологическом статусе, что указывает на отсутствие влияния объема патогенетической терапии на темпы восстановления двигательных функций, инвалидизацию и остаточные явления в позднем периоде СГБ.

Считается, что аксональные формы СГБ отличаются более тяжелым течением по сравнению с демиелинизирующими и имеют менее благоприятный прогноз [8, 10, 25, 27–31]. Нами была оценена эффективность патогенетической терапии в редуцированном и полном объемах в этих двух группах отдельно.

Анализ результатов лечения пациентов с ОВДП показал, что у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания терапия редуцированным объемом не приводит к достоверному улучшению в неврологическом статусе по шкалам INCAT и САШ, тогда как полноценное лечение дает достоверное улучшение по всем оцениваемым шкалам. Это свидетельствует о меньшей эффективности лечения в редуцированном объеме у тяжелых пациентов, поскольку в этом случае достоверные изменения отмечаются только при оценке по более точным шкалам NIS и MRC, которые рассматривают поражение отдельных групп мышц, тогда как результаты по шкалам, оценивающим инвалидизацию и тяжесть течения, остаются на прежнем уровне. Однако поздний восстановительный период у пациентов

с благоприятной формой СГБ протекал одинаково, демонстрируя достаточно быстрый регресс неврологического дефицита у основной массы больных.

Сравнение эффективности полного и редуцированного объема лечения у пациентов с аксональными формами показало, что улучшение неврологического статуса больных на фоне полноценной терапии регистрировалось только по шкалам NIS и MRC, тогда как достоверных изменений по шкалам INCAT, САШ и индексу Бартел отмечено не было. Это имеет важное социальное значение, поскольку большинство этих больных нуждаются в ежедневном уходе и помощи. Однако улучшения состояния пациентов, получивших лечение в редуцированном объеме, ни по одной из шкал не отмечалось. Сравнение отдаленных результатов терапии у этих больных не только через полгода, но и через год не показало статистически достоверных различий, как и в случае с тяжелыми формами ОВДП.

Таким образом, при тяжелых и крайне тяжелых формах ОВДП, а также при ОМАН/ОМСАН проведение полного объема патогенетической терапии имеет достоверно большую эффективность и определяет степень инвалидизации в остром периоде, хотя и не влияет на темп восстановления и остаточный дефицит. Следует подчеркнуть значимость как можно более скорого прерывания острого периода СГБ с выходом на плато и дальнейшим регрессом. Особенно это важно для больных с тяжелым и крайне тяжелым течением, поскольку эта фаза заболевания грозит широким спектром осложнений, связанных с пребыванием на искусственной вентиляции легких и глубоким тетрапарезом (сердечно-сосудистые и дыхательные осложнения, главным образом тромбозы, тромбэмболии, гипостатические и вентилятор-ассоциированные пневмонии, сепсис).

По данным литературы, риск неблагоприятного прогноза

и смерти при СГБ зависит от продолжительности периода бездвиженности, проведения искусственной вентиляции легких, а также возраста пациента [32–37]. Именно поэтому мы рекомендуем неукоснительно придерживаться рекомендаций по лечению СГБ, проводя пациентам с тяжелым течением СГБ или аксональными формами заболевания полноценную терапию. Это позволит минимизировать риск неблагоприятного исхода или смерти. Поскольку оснащенность российских лечебно-профилактических учреждений в большинстве случаев не позволяет проводить высокообъемный плазмаферез [6], целесообразно выделить особую группу пациентов, обязательно нуждающихся в полноценном патогенетическом лечении в остром периоде СГБ. В нее следует включить всех пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением СГБ, а также больных с ОМАН/ОМСАН.

При этом нельзя забывать, что на ранних сроках СГБ определение формы с помощью ЭНМГ по нейрофизиологическим критериям R. Hadden бывает затруднительным или ошибочным. По данным A. Uncini и соавт. [26], оценка результатов ЭНМГ-исследования в динамике в 13% случаев позволяет изменить первоначально установленную форму ОВДП на ОМСАН, а также уточнить формы в «неопределенной» группе. В этой связи необходимо выполнить повторное ЭНМГ-исследование у больных с СГБ для оценки эффективности проводимой терапии, контроля состояния пациента, а также возможного уточнения первоначально установленной формы заболевания с последующей коррекцией лечения.

Таким образом, патогенетическая терапия в полном объеме необходима во всех случаях СГБ, когда нет возможности точно установить форму заболевания (недоступность ЭНМГ, попадание пациента в «неопределенную» группу по нейрофизиологическим критериям по результатам первичного ис-

Неврология



следования). Строго обязательно проведение полноценного лечения, если у больного наблюдается СГБ тяжелого течения с развитием глубокого тетрапареза или дыхательной недостаточности или при установлении аксональной формы. Следовательно, пациентам с ОВДП легкой и средней степени тяжести возможно, хотя и крайне нежелательно, проводить редуцированный курс патогенетической терапии.

Заключение

В ходе настоящего исследования при сравнении терапии СГБ была показана сходная эффек-

тивность патогенетического лечения в полном (изъято плазмы в объеме 120 мл/кг массы тела пациента за курс лечения) и редуцированном (менее 120 мл/кг) объемах. При более детальном рассмотрении этого аспекта оказалось, что у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением формы ОВДП, а также у больных с аксональными формами СГБ регресс неврологического дефицита в остром периоде при лечении редуцированным курсом достоверно меньше по сравнению с пациентами, получившими полноценную терапию. В этой связи следует

рекомендовать обязательное проведение полноценного курса патогенетического лечения всем больным с тяжелым течением СГБ, а также пациентам с аксональными формами. Кроме того, в полном курсе терапии нуждаются больные, которым по каким-либо причинам не была установлена форма СГБ. Такой дифференцированный подход позволит проводить патогенетическую терапию пациентам с СГБ в оптимальном режиме, с учетом тяжести их состояния и оснащенности лечебно-профилактических учреждений конкретного региона. *

Литература

1. *Uncini A., Yuki N.* Electrophysiologic and immunopathologic correlates in Guillain-Barré syndrome subtypes // *Expert Rev. Neurother.* 2009. Vol. 9. № 6. P. 869–884.
2. *Pithadia A.B., Kakadia N.* Guillain-Barré syndrome (GBS) // *Pharmacol. Rep.* 2010. Vol. 62. № 2. P. 220–232.
3. *McGrogan A., Madle G.C., Seaman H.E. et al.* The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review // *Neuroepidemiology.* 2009. Vol. 32. № 2. P. 150–163.
4. *Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M. et al.* Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Neuroepidemiology.* 2011. Vol. 36. № 2. P. 123–133.
5. *Van Doorn P.A., Ruts L., Jacobs B.C.* Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome // *Lancet Neurol.* 2008. Vol. 7. № 10. P. 939–950.
6. *Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. и др.* Синдром Гийена-Барре: анализ оказания диагностической и лечебной помощи пациентам // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013. № 4. С. 45–49.
7. *Yuki N., Hartung H.P.* Guillain-Barré syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 24. P. 2294–2304.
8. *Пирадов М.А., Супонева Н.А.* Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
9. *Hughes R.A., Cornblath D.R.* Gullain-Barré syndrome // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9497. P. 1653–1666.
10. *Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др.* Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к гликозидам периферических нервов при синдроме Гийена-Барре // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013. Т. 7. № 1. С. 4–11.
11. *Ho T.W., Mishu B., Li C.Y.* Gullain-Barré syndrome in Nothern China. Relationship to Campylobacter Jejuni infection and antiglycolipid antibodies // *Brain.* 1995. Vol. 118. Pt. 3. P. 597–605.
12. *Yuki N.* Carbohydrate mimicry: a new paradigm of autoimmune disease // *Curr. Opin. Immunol.* 2005. Vol. 17. № 6. P. 577–582.
13. *Baig F., Knopp M., Rajabally Y.A.* Diagnosis, epidemiology and treatment of inflammatory neuropathies // *Br. J. Hosp. Med. (Lond.).* 2012. Vol. 73. № 7. P. 380–385.
14. *Пирадов М.А., Супонева Н.А.* Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М.: Горячая линия – Телеком, 2013.
15. *Hughes R.A., Swan A.V., Raphael J.S. et al.* Immunotherapy for Gullain-Barré syndrome: a systematic review // *Brain.* 2007. Vol. 130. Pt. 9. P. 2245–2257.
16. *Rajabally Y.A., Uncini A.* Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012. Vol. 83. № 7. P. 711–718.
17. *Burns T.M.* Guillain-Barré syndrome // *Semin. Neurol.* 2008. Vol. 28. № 2. P. 152–167.
18. *Hadden R.D., Cornblath D.R., Hughes R.A. et al.* Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group // *Ann. Neurol.* 1998. Vol. 44. № 5. P. 780–788.
19. *John J.* Grading of muscle power: comparison of MRC and analogue scales by physiotherapists. Medical Research Council // *Int. J. Rehabil. Res.* 1984. Vol. 7. № 2. P. 173–181.
20. *Mahoney F.I., Barthel D.W.* Functional evaluation: the Barthel index // *Md. State Med. J.* 1965. Vol. 14. P. 61–65.
21. *Van Nes S.I., Vanhoutte E.K., van Doorn P.A. et al.* Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies // *Neurology.* 2011. Vol. 76. № 4. P. 337–345.
22. *Raphael J.C., Chevret S., Hughes R.A. et al.* Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 7. CD001798.
23. *Hughes R.A.* Give or take? Intravenous immunoglobulin or plasma exchange for Guillain-Barré syndrome // *Crit. Care.* 2011. Vol. 15. № 4. P. 174.
24. *Рябова О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиасфера, 2002.

ВНИМАНИЮ НЕВРОЛОГОВ

Сборник клинических рекомендаций для неврологов будет переиздан до конца 2014 года



Общество специалистов по нервно-мышечным болезням (ОСНМБ) совместно с издательством «АБВ-пресс» готовит к переизданию сборник **«Клинические рекомендации (стандарты) Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS)»** и приложение к рекомендациям – обновленный **«Краткий справочник невролога»**.

Рекомендации являются результатом работы экспертных групп специалистов Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS).

В русскоязычное издание входят перечень современных лекарственных препаратов и систематизированная информация по их применению в клинической практике.

В сборнике отражены международные общепринятые рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины и обобщенной медицинской информации за 2000–2013 гг.

Рецензирование и редактирование российской версии Рекомендаций осуществлено ведущими специалистами России в области неврологии, нейрохирургии, нейровизуализации, нейроиммунологии, патоморфологии, реабилитации и врачей из смежных областей медицины.

Опрос среди специалистов показал большую заинтересованность неврологов о современном состоянии диагностики и лечения нервных болезней. Рекомендации максимально адаптированы к запросам российских специалистов в области неврологии и рынку медикаментозных препаратов.

В сборник «Клинические рекомендации EFNS» входят 7 адаптированных для русскоязычных читателей разделов по основным вопросам диагностики и лечения нервных болезней.



25. Супонева Н.А., Мочалова Е.Г., Гришина Д.А. и др. Особенности течения СГБ в России: анализ 186 случаев // Нервно-мышечные болезни. 2014. № 1. С. 39–48.
26. Uncini A., Manzoli C., Notturmo F. et al. Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2010. Vol. 81. № 1. P. 1157–1163.
27. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Синдром Гийена-Барре: особенности восстановления демиелинизирующих и аксональных форм // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. Т. 4. № 6. С. 18–25.
28. Wee A.S., Abernathy S.D. The sural sensory nerve is usually spared in Guillain-Barré syndrome // J. Miss. State Med. Assoc. 2003. Vol. 44. № 8. P. 251–255.
29. Feasby T.E., Gilbert J.J., Brown W.F. et al. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy // Brain. 1986. Vol. 109. Pt. 6. P. 1115–1126.
30. Hughes R.A., Wijdicks E.F., Benson E. et al. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome // Arch. Neurol. 2005. Vol. 62. № 8. P. 1194–1198.
31. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Электрофизиологические критерии прогноза при синдроме Гийена-Барре // Нервно-мышечные болезни. 2012. № 3. С. 33–44.
32. Alshekhlee A., Hussain Z., Sultan B. et al. Guillain-Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals // Neurology. 2008. Vol. 70. № 18. P. 1608–1613.
33. Prevots D.R., Sutter R.W. Assessment of Guillain-Barré syndrome mortality and morbidity in the United States: implications for acute flaccid paralysis surveillance // J. Infect. Dis. 1997. Vol. 175. Suppl. 1. P. 151–155.
34. Van den Berg B., Bunschoten C., van Doorn P.A. et al. Mortality in Guillain-Barré syndrome // Neurology. 2013. Vol. 80. № 18. P. 1650–1654.
35. Farkkila M., Kinnunen E., Haapanen E. et al. Guillain-Barré syndrome: quantitative measurement of plasma exchange therapy // Neurology. 1987. Vol. 37. № 5. P. 837–840.
36. Пирадов М.А., Городецкий В.М., Рябинкина Ю.В. и др. Профилактика венозных тромбозов и гепарин-индуцированная тромбоцитопения у больных с острой воспалительной полиневропатией (синдром Гийена-Барре) // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. Т. 6. № 1. С. 41–46.
37. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Тяжелые острые демиелинизирующие полиневропатии: некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. 2003. № 25. С. 1377–1380.

Efficacy of Guillain – Barré Syndrome Therapy Based on Disease Pathogenesis

N.A. Suponeva, M.A. Piradov, D.A. Grishina, E.G. Mochalova

Research Center of Neurology

Contact person: Natalia Aleksandrovna Suponeva, nasu2709@mail.ru

The retrospective analysis of medical documents 145 patients with confirmed diagnosis Guillain – Barré syndrome (GBS) had been treated in Research Center of Neurology (Moscow) from 2000 to 2011 was conducted. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) has been diagnosed in 79% of cases; acute motor axonal neuropathy and acute motor-sensory axonal neuropathy (AMAN/AMSAN) in 21%. Most of patients (50%) had severe case of GBS, 21% required respiratory care (ventilation). All patients received pathogenic therapy in acute stage of GBS (10 [6; 15] days after GBS onset): plasma exchange produced for 92% of patients; intravenous immunoglobulin therapy in 8%. Neurological deficit regress observed in 76% of patients (effective therapy), in 15% cases we saw stabilization of neurological condition (insufficient efficiency of therapy), 9% of patients continued increasing of neurological deficiency (ineffective therapy).

We found significant neurological status improvement (in measures of NIS, MRC, INCAT, R-ODS scales, GBS disability scale and Barthel Index) after treatment in both groups: full treatment course (120 ml/kg body weight of excluded plasma during plasma exchange or 2 g/kg body weight of immunoglobulin G) and reduced treatment course (less than full volume) ($p < 0.05$).

Nonetheless, additional analysis showed that only full treatment course (in compare with reduced) resulted in significant decrease neurologic deficit and patient's disability in acute stage (according to INCAT, GBS disability scales, Barthel index, NIS and MRC) in severe and is extremely severe patients with AIDP and patients with AMAN/AMSAN.

Distant recovery period also didn't show significant difference in both groups of patients. Full treatment course should be recommended for all patients with severe GBS and AMAN/AMSAN for the purpose of prevention of complication (acute venous thrombosis, thromboembolism, hypostatic and ventilator-associated pneumonia, sepsis) in acute period of the disease.

Key words: Guillain – Barré syndrome, acute inflammatory demyelination polyneuropathy, acute motor axonal polyneuropathy, plasma exchange, intravenous immunotherapy, IVIG, AIDS, GBS

Приглашаем студентов старших курсов медицинских вузов принять участие во II Национальной олимпиаде по неврологии «Будущие неврологи XXI века»

Для участия в мероприятии необходимо зарегистрироваться. Регистрация открывается с 17 ноября 2014 года на нашем сайте.

Отборочный тур олимпиады будет включать online-тестирование, которое пройдет 16 февраля 2015 года. Финал олимпиады для участников, набравших наибольшее количество баллов по результатам отборочного тура, будет проходить 17 марта 2015 года на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» по адресу: г. Москва, Волоколамское шоссе, 80.

Олимпиада по неврологии будет проведена с целью привлечения талантливой молодежи к клинической и экспериментальной неврологии как одной из наиболее бурно развивающихся областей медицинской науки. Конкурсная программа олимпиады оценивает в первую очередь знания студентов старших курсов в области неврологии, а также коммуникабельность и общую эрудицию участников.

Победители получают денежные премии и возможность участия в образовательных программах ФГБНУ НЦН на льготных условиях. Финалистов ждут ценные призы и подарки.

Новые проекты

Общества специалистов по нервно-мышечным болезням

Книга «Без руля и без ветрил» Уллы-Карин Линдквист

Готовится к выпуску перевод на русский язык книги, выдержавшей 5 изданий и переведенной на многие языки мира.



Книга «Без руля и без ветрил» написана профессиональной журналисткой Уллой-Карин Линдквист от первого лица. Небольшое по объему повествование посвящено одной из самых сложных проблем в жизни — осознанию неизбежности смерти, которая неожиданно встала перед автором в виде диагноза неизлечимого заболевания. Линдквист ставит и решает важней-

шие философские вопросы: должен ли врач говорить пациенту правду о неизлечимой болезни, нужно ли больно-

му и его родственникам знать, что может сделать болезнь с телом, как жить, если неуклонно утрачиваются физические способности к самостоятельному передвижению и даже дыханию при ясном сознании, как подготовить детей к предстоящей трагической утрате. При всей скорбной жестокости обстоятельств жизни и кончины женщины, матери и жены книга наполнена любовью к людям, вселяет уважение к мужеству автора, способствует пониманию того, насколько важен труд сотен ученых, изучающих тяжелое неврологическое заболевание — боковой амиотрофический склероз, разгадка причины которого позволит избавить человечество от многих недугов.

Книга адресована всем равнодушным людям, врачам, пациентам и их близким, всем интересующимся этическими проблемами неизлечимых болезней и верящим в то, что решение проблемы будет обязательно найдено.



Российский опыт применения финголимода в терапии ремиттирующего рассеянного склероза

Д.Д. Елисеева, А.В. Переседова, Л.Ш. Аскарлова, Л.С. Адарчева,
М.Н. Захарова, Н.И. Стойда, А.В. Васильев,
О.В. Трифонова, И.А. Завалишин

Адрес для переписки: Дарья Дмитриевна Елисеева, ddeliseeva@gmail.com

Представлена программа наблюдения за больными ремиттирующим рассеянным склерозом, которым назначено лечение препаратом Гилениа (финголиמוד), с целью управления рисками. В рамках данной программы с 2011 по 2013 г. финголиמוד получили 47 пациентов.

Перед началом лечения все пациенты прошли скрининг (лабораторные и инструментальные методы исследования), чтобы исключить наличие абсолютных и относительных противопоказаний, ограничивающих использование финголимода для лечения рассеянного склероза. Наибольшее внимание уделялось предупреждению сердечно-сосудистых осложнений, особенно в начале терапии. После приема первой дозы препарата зарегистрировано статистически незначимое снижение частоты сердечных сокращений. При этом не наблюдалось существенного колебания артериального давления и нарушений проводимости по данным электрокардиографии. Результаты лабораторных методов исследования показали ожидаемое снижение уровня лимфоцитов на 60–70%, обусловленное механизмом действия препарата. Несмотря на это, учащения инфекций не зарегистрировано. Отклонение от нормы показателей, отражающих работу печени, отмечено у 25% пациентов. Финголиמוד продемонстрировал эффективность в отношении достоверного снижения частоты обострений рассеянного склероза, стабилизации показателя инвалидизации и хороший профиль безопасности.

Ключевые слова: рассеянный склероз, финголиמוד, эффективность, безопасность

Финголиמוד – первый пероральный препарат, изменяющий течение рассеянного склероза (ПИТРС), который имеет принципиально новый механизм действия и представляет собой модулятор сфингозин-1-фосфатных (S1P) рецепторов [1]. В России финголиמוד зарегистрирован в 2010 г. для лечения больных ремиттирующим рассеянным склерозом. В Европейском союзе и России финголиמוד рассматривается как эффективное средство лечения больных, не ответивших оптимально на терапию ПИТРС первой линии (интерфероны бета или глатирамера ацетат), или пациентов, у которых отмечено быстро прогрессирующее тяжелое течение ремиттирующего рассеянного склероза. Иначе говоря, в этих странах придерживаются эскалационной схемы лечения: терапия начинается с более безопасных препаратов, в случае их неэффективности осуществляется перевод больного на более агрессивные препараты [2]. Таким образом, финголиמוד рассматривается в качестве препарата второй линии. В США финголиמוד,



наоборот, зарегистрирован в качестве препарата первой линии лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза [3].

Механизм действия

S1P – сигнальный липид, который образуется после фосфорилирования сфингозина и может связываться с рецепторами S1P₁₋₅. Первые три типа рецепторов (S1P₁, S1P₂ и S1P₃) экспрессируются в иммунной, сердечно-сосудистой и нервной системах. S1P₁ является доминантным рецептором T- и B-лимфоцитов, участвующим в рециркуляции, образовании и миграции этих клеток. S1P₄ обнаруживается в лимфоидной и гемопоэтической тканях. S1P₅ доминантно представлены в белом веществе центральной нервной системы, в основном на олигодендронитах [4].

После фосфорилирования в условиях *in vivo* финголимод действует как суперагонист связанного с G-белком рецептора S1P₁ тимочитов и лимфоцитов и индуцирует aberrантную интернализацию (перемещение внутрь клетки) этого рецептора. Клетки теряют чувствительность к импульсам S1P₁ и лишаются сигнальной активности, вследствие чего происходит подавление выхода лимфоцитов из вторичных лимфоидных тканей и тимуса. Кроме того, финголимод вызывает секвестрацию циркулирующих зрелых лимфоцитов [5].

Терапевтические эффекты препарата обусловлены выраженным снижением количества циркулирующих лимфоцитов в сосудистом русле и уменьшением рециркуляции последних во внесосудистом секторе (тканях), включая центральную нервную систему. Таким образом предотвращается миграция антигенспецифичных T-клеток в очаги воспаления, в том числе регуляторных T-клеток и T-хелперов 17, играющих важную роль в развитии иммунопатологического процесса при рассеянном склерозе [6]. Эффект, оказываемый финголимодом, является обратимым:

уровень лимфоцитов в периферической крови восстанавливается через несколько недель после отмены препарата [7].

Благодаря высокой липофильности финголимод может проникать через гематоэнцефалический барьер [8]. Эксперименты на животных продемонстрировали, что применение финголимод способствует большей сохранности аксонов. Было сделано предположение о нейропротективном эффекте препарата. Данные, полученные в условиях *in vitro*, подтвердили эту гипотезу и доказали, что при длительном применении финголимод дозозависимо влияет на выживаемость и дифференцировку олигодендронитов, способствуя тем самым ремиелинизации. Препарат повышает экспрессию нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor) в культуре нейронов, что также позволяет предположить прямой нейропротективный эффект [9]. Отдельные работы свидетельствуют о роли финголимод в ремиелинизации: показано увеличение экспрессии основного белка миелина [10].

Исследование эффективности

Эффективность финголимод была продемонстрирована в трех крупномасштабных многоцентровых плацебоконтролируемых клинических исследованиях третьей фазы: FREEDOMS [11], FREEDOMS II [12] и TRANSFORMS [13], в каждое из которых было включено более 1000 больных ремиттирующим рассеянным склерозом. Было продемонстрировано значительное снижение годовой частоты рецидивов рассеянного склероза при приеме финголимод в дозе 0,5 мг по сравнению с плацебо на 54% в исследовании FREEDOMS и на 48% в исследовании FREEDOMS II. Следует отметить, что меньшая доза (использовались две дозы препарата – 0,5 и 1,25 мг) имела эквивалентный уровень эффективности и лучший профиль безопасности (FREEDOMS). В исследовании

FREEDOMS также показано снижение совокупной вероятности прогрессирования инвалидизации на 30%. Исследование TRANSFORMS продемонстрировало снижение частоты годичных обострений на фоне приема финголимод на 52% по сравнению с внутримышечными инъекциями интерферона бета-1a в дозе 30 мг. Финголимод превосходил плацебо и препараты интерферона бета по подавлению активности рассеянного склероза. На основании магнитно-резонансной томографии отмечено существенное уменьшение числа новых или увеличившихся очагов на T2-взвешенных изображениях и контрастопозитивных очагов [11].

В 2013 г. на основании наблюдения за больными, входящими в международный реестр больных рассеянным склерозом, который объединяет данные 60 центров в 26 странах Европы и США (MSBase study), было показано, что препарат Гиления снижает среднегодовую частоту обострений и риск развития обострений рассеянного склероза приблизительно на 50% в сравнении с препаратами интерферона бета и глатирамера ацетата. Кроме того, отмечено значимое снижение частоты обострений рассеянного склероза у пациентов, которым назначались ПИТРС первой линии [14]. Продолжение лечения финголимодом также замедляло атрофию головного мозга у больных с рецидивирующими формами рассеянного склероза и коррелировало со снижением показателей инвалидизации. Результаты четырехлетних исследований показали, что пациенты, которые непрерывно принимали финголимод в дозе 0,5 мг, теряли на 1/3 меньше объема мозговой ткани по сравнению с теми, кто перешел на финголимод после получения в течение двух лет плацебо [15].

Исследование безопасности

Семилетнее наблюдение за 3916 пациентами, находившимися на лечении финголимодом

Неврология



(исследования TRANSFORMS, FREEDOMS, FREEDOMS II и их активное продолжение), позволило оценить профиль безопасности препарата. Наиболее частыми нежелательными явлениями при дозе препарата 0,5 мг были головная боль (24,1% случаев), назофарингит (23,7%), респираторные инфекции верхних дыхательных путей (15,8%), диарея (10,8%). Специфические нежелательные явления включали: транзиторное дозозависимое, как правило, бессимптомное снижение частоты сердечных сокращений – на 8 уд/мин, несущественное повышение артериального давления – на 1–3 мм рт. ст., макулярный отек (чаще на фоне приема препарата в дозе 1,25 мг) и бессимптомное обратимое повышение активности печеночных ферментов. Общая частота развития инфекций, в том числе серьезных, была сопоставима между группами. Однако у пациентов, получавших финголимод, отмечено статистически незначимое увеличение случаев бронхита и пневмонии. Частота развития злокачественных новообразований в ходе исследований FREEDOMS и TRANSFORMS была низкой и не отличалась от таковой в контрольных группах [11, 13].

Современные рекомендации по назначению препарата

На сегодняшний день накоплен достаточный опыт использования финголимода (более чем 71 000 больных рассеянным склерозом (87 000 пациенто-лет) получали препарат в рамках клинических исследований и постмаркетинговых наблюдательных программ), разработаны рекомендации по обследованию больных рассеянным склерозом как на скрининговом этапе, так и в ходе лечения.

Одним из ожидаемых нежелательных явлений при приеме финголимода (особенно первой дозы) является брадикардия. Данное обстоятельство обусловлено модуляцией S1PR (подтип S1P₁), локализирующихся на мио-

цитах предсердий. Активация этих рецепторов финголимодом приводит к вагусноподобному эффекту, который может сохраняться до 24 часов после приема первой дозы препарата, но наиболее выражен в первые шесть часов [16].

Как было сказано ранее, чаще имеет место бессимптомное снижение частоты сердечных сокращений. Однако в январе 2012 г. была зафиксирована внезапная смерть пациента в течение 24 часов после приема первой дозы финголимода. Именно поэтому Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – ЕМА) рекомендовало усилить мониторинг сердечно-сосудистой безопасности при лечении финголимодом. В Европе и США были отмечены случаи внезапной смерти больных, получавших терапию финголимодом в сроки от одного дня до 45 месяцев (к апрелю 2014 г. их было уже 15). Основное число смертей приходилось на пациентов, имевших заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы в анамнезе или получавших одновременно другие препараты. Изученные данные не позволили установить связь между летальными исходами и приемом финголимода. Однако ЕМА решило пересмотреть перечень процедур, проводимых во время назначения препарата, и более тщательно подходить к отбору пациентов. Не рекомендовано назначать препарат при наличии сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний в анамнезе и одновременно с препаратами, влияющими на частоту сердечных сокращений. Пациентам до приема первой дозы финголимода показано проведение 24-часового холтеровского мониторирования, электрокардиографии и консультации кардиолога. В начале лечения финголимодом необходимо сделать электрокардиографию до и через шесть часов после приема препарата с оценкой интервала QT. При этом каждый

час следует измерять пульс и артериальное давление. На протяжении первых шести часов (если потребуется, то и далее) ЕМА рекомендует непрерывно регистрировать электрокардиограмму с помощью прикроватного монитора, особенно у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [17].

Для того чтобы минимизировать риск развития генерализованных форм инфекции, пациенты должны иметь стойкий иммунитет к вирусу варицелла-зостер. При отсутствии постинфекционного иммунитета больным предлагается выполнить двукратную вакцинацию живой ослабленной вакциной для формирования специфического иммунитета. Данная рекомендация появилась после того, как в клиническом исследовании III фазы TRANSFORMS был зафиксирован фатальный случай первичной диссеминированной инфекции, вызванной вирусом варицелла-зостер. Инфекция возникла у 40-летней больной рассеянным склерозом, ранее не переносившей ветряную оспу и не прошедшей вакцинацию против этого заболевания. Тяготящими факторами стали прием финголимода в дозе 1,25 мг и использование внутривенных и пероральных стероидных препаратов [18].

Кроме того, определены группы больных, которым финголимод должен назначаться с осторожностью (данные пациенты не участвовали в клинических исследованиях): пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени (> 9 баллов по шкале Чайлда – Пью), тяжелыми заболеваниями легких, сахарным диабетом и пациенты, у которых в анамнезе имеется указание на перенесенный увеит (высокий риск развития макулярного отека). В настоящее время ограничено применение финголимода у пациентов, получавших или получавших иммуносупрессивную терапию.

Согласно рекомендации



Всероссийского общества неврологов (2011), перед назначением финголимода необходимо убедиться в отсутствии у пациента иммунодефицита (клинически и иммунологически), соблюсти сроки «отмывки» от предыдущей иммуносупрессивной терапии (не менее года для митоксантрона и других цитостатиков, шесть месяцев после последней инфузии натализумаба). Так, в 2013 г. на фоне лечения финголиמודом было отмечено два случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. В первом случае пациент был переведен на прием финголимода после трех лет терапии инфузиями натализумаба, во втором – получал интерферон бета и азатиоприн за месяц до начала лечения финголиמודом и курсы внутривенных кортикостероидов до и после назначения финголимода [19].

Пациенты, находящиеся на терапии ПИТРС первой линии (интерферонами бета и глатирамера ацетатом), при отсутствии лимфопении могут быть переведены на финголиמוד в день приема очередной дозы.

Применение препарата Гилениа в России

В Научном центре неврологии с целью улучшения контроля безопасности финголимода (Гилениа) разработана программа наблюдения за больными ремиттирующим рассеянным склерозом. Протокол, индивидуальные регистрационные карты и информационные листки пациента утверждены на заседании Локального комитета по этике согласно всем правилам проведения клинических исследований [20].

С 2011 г. в рамках данной программы препарат получали 35 пациентов (два года терапии). В 2012–2013 гг. в программу были включены еще 12 пациентов (в среднем 12 месяцев терапии). Таким образом, в программу вошли 15 мужчин и 32 женщины в возрасте от 20 до 54 лет со средней продолжительностью

рассеянного склероза $9,9 \pm 7,3$ (1; 34) года. За предшествующий год до начала лечения финголиמודом у 72% пациентов отмечалось два обострения заболевания и более, в среднем $1,86 \pm 0,6$ (1; 3) обострения. Степень неврологического дефицита оценивалась по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS). Она составила $3,3 \pm 1,1$ (1,5; 5) балла.

Показаниями для назначения финголимода в рамках наблюдательной программы стали неэффективность ПИТРС первой линии (47%), неэффективность и непереносимость ПИТРС первой линии (11%), выраженные нежелательные явления при приеме ПИТРС первой линии (4%). В качестве первой линии терапии финголиמוד был назначен 38% больным с быстро прогрессирующим тяжелым течением заболевания.

Основные противопоказания для начала лечения финголиמודом – указание на сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания в анамнезе, низкая частота сердечных сокращений в покое (менее 55 уд/мин), прием бета-адреноблокаторов, блокаторов Са-каналов и антиаритмических средств, сахарный диабет, увеит и макулярный отек, тяжелые заболевания легких, злокачественные новообразования, активные системные бактериальные, вирусные или грибковые инфекции, СПИД, гепатиты В и С или положительные результаты тестов на антитела к ВИЧ, HBsAg, анти-HCV. Абсолютные противопоказания – беременность и период лактации (финголиמוד относится к препаратам класса С в отношении риска развития тератогенных эффектов).

Схема обследования пациентов включала серологическое исследование на иммуноглобулины класса G (IgG) к вирусу варицелла-зостер, антитела к ВИЧ, HBsAg и HCV, реакцию Вассермана, общий анализ крови с обязательным подсчетом абсолютного количества лимфоцитов, биохимический анализ крови (маркеры функции печени, глюкоза, креатинин), тест на беременность, электрокардиографию, холтеровское мониторирование, осмотр офтальмолога. В случае необходимости пациент мог получить консультацию кардиолога.

Поскольку начинать лечение у пациентов, имеющих частоту сердечных сокращений ниже 50 уд/мин в любое время суток, не рекомендуется, было проведено суточное мониторирование частоты сердечных сокращений у 12 больных рассеянным склерозом, которым только планировалось назначить терапию финголиמודом. Так, среднесуточная и среднедневная частота сердечных сокращений составила $82 \pm 6,3$ (74; 90) и $93,4 \pm 6,6$ (85; 104) уд/мин соответственно и достоверно превышала показатели средненочной частоты сердечных сокращений $74,3 \pm 4,8$ (69; 81) уд/мин. Наименьшим значением стал показатель 51 уд/мин.

Таким образом, все 12 пациентов при отсутствии других противопоказаний могли начинать лечение финголиמודом. Финголиמוד способен угнетать функцию проводящей системы сердца и, как следствие, обуславливать развитие клинически значимой брадикардии (особенно в начале лечения), пациенты, получающие первую дозу препарата, должны находиться под наблюдением лечащего врача в течение как минимум первых шести часов после приема препарата. В течение указанного периода у больных каждый час измеряли артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Через шесть часов от начала терапии финголиמודом зафиксировано допустимое снижение частоты сердечных сокращений в среднем с $76,9 \pm 9,7$ (59; 98) до $70,6 \pm 8,8$ (50; 93) уд/мин ($p = 0,06$).

Для исключения нарушений проводимости выполнялась электрокардиография перед приемом первой дозы препарата и через шесть часов после этого. Особое внимание уделялось интервалу QT, показатель которого исходно



не должен превышать 450 мс для мужчин и 470 мс для женщин, а по окончании шестого часа наблюдения допустимо значение 500 мс. В среднем в нашей группе до начала приема первой дозы финголимода интервал QT был равен $363,0 \pm 30,9$ (308; 397) мс, через шесть часов интервал QT существенно не увеличился и составил $378,4 \pm 32,9$ (315; 409) мс.

До приема первой дозы препарата систолическое артериальное давление в среднем составляло $115,5 \pm 13,1$ (87; 150) мм рт. ст., диастолическое – $77,4 \pm 8,17$ (60; 100) мм рт. ст., через шесть часов данные показатели составляли $117 \pm 19,6$ (90; 194) и $75,0 \pm 9,1$ (60; 100) мм рт. ст. соответственно. Со второго по пятый час наблюдения за больными рассеянным склерозом также не отмечалось значимой динамики артериального давления. Следует отметить, что и в дальнейшем значения частоты сердечных сокращений и артериального давления были стабильными.

Через шесть часов наблюдения пациенты, получившие первую дозу финголимода, были отпущены домой. В случае появления в течение 24 часов симптомов брадикардии (головокружение, усталость, ощущение сердцебиения, боли в груди) пациенты незамедлительно должны были связаться с лечащим врачом. Таким образом, необходимости в продленном наблюдении за больными или приеме второй дозы препарата под наблюдением врача не возникло.

В дальнейшем все пациенты должны были соблюдать предписания, предусмотренные наблюдательной программой, приходиться на прием к врачу через один и три месяца от начала лечения и далее каждые три месяца. На приеме врач изучал данные анализов, определял соматический и неврологический статус, фиксировал нежелательные явления и обострения рассеянного склероза на фоне лечения финголиводом. Пациента инструктировали о том, как выявлять симптомы инфекции, когда необходимо об-

ращаться к врачу, о том, что надо избегать вакцинации живыми ослабленными вакцинами при приеме Гилениа и в течение двух месяцев после окончания лечения, применять эффективные меры контрацепции как во время лечения, так и в течение двух месяцев после отмены препарата, ежедневно осматривать кожные покровы.

Все больные рассеянным склерозом в течение года до начала лечения финголиводом имели одно или более обострений заболевания. В течение 12 месяцев терапии финголиводом было зафиксировано значимое снижение количества обострений рассеянного склероза. У 63% больных рассеянным склерозом обострений не отмечено, среди остальных 37% пациентов, перенесших обострения, большинство ранее получали ПИТРС первой линии.

Помимо сокращения количества обострений рассеянного склероза отмечена стабилизация показателя инвалидизации по шкале EDSS – $3,2 \pm 1,0$ (1,5; 5) балла до начала лечения и $3,2 \pm 1,3$ (1,5; 5,5) балла через 12 месяцев. Кроме того, выявлено улучшение когнитивных функций больных рассеянным склерозом (тест на счет и кратковременную память). В среднем до начала терапии финголиводом количество правильных ответов было равно $41,5 \pm 11,2$ (23; 60), через год лечения этот показатель составил $48,6 \pm 9,8$ (31; 60).

Основным ожидаемым изменением в лабораторных показателях, учитывающая механизм действия препарата, является снижение уровня лимфоцитов, которое оценивается в их абсолютном количестве. Принятый критический уровень абсолютного числа лимфоцитов составляет $0,2 \times 10^9/\text{л}$. Результаты общего анализа крови в группе наших больных показали статистически значимое снижение абсолютного показателя лимфоцитов уже через месяц лечения финголиводом – $0,87 \pm 0,54$ (0,27; 3,5, $m = 0,8$) $\times 10^9/\text{л}$ по сравнению с исходным значением $2,1 \pm 0,6$ (0,9; 3,4, $m = 2,1$) $\times 10^9/\text{л}$.

В дальнейшем значимого колебания абсолютного количества лимфоцитов отмечено не было (разница с исходными значениями составила 60–70%). Несмотря на низкий уровень лимфоцитов, у пациентов не отмечалось инфекционных осложнений.

Особое внимание при оценке биохимического состава крови уделялось маркерам функции печени (аланинаминотрансферазе, аспартатаминотрансферазе, гамма-глутамилтранспептидазе и щелочной фосфатазе). В среднем у 25% больных рассеянным склерозом из группы наблюдения данные показатели были повышены. Однако это не стало причиной отмены лечения, так как показатели были в пределах пяти верхних границ нормы (принятый критический уровень). Кроме того, была отмечена тенденция к нормализации биохимических показателей крови на фоне длительного приема препарата.

Заключение

Таким образом, наблюдательная программа по использованию финголимода (Гилениа) у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом на базе Научного центра неврологии продемонстрировала значимую терапевтическую эффективность препарата в отношении предупреждения обострений рассеянного склероза, снижения степени инвалидизации и хороший профиль безопасности, который в целом сопоставим с профилем безопасности, отмеченным в ходе международных многоцентровых клинических исследований. Однако врачу, прежде чем назначить финголигод, следует проанализировать состояние больного рассеянным склерозом, учесть сопутствующие заболевания, оценить полученную и получаемую терапию. Необходимо соблюдать интегративный и междисциплинарный подход на этапе скрининга и при мониторинге во время лечения финголиводом, что позволит минимизировать возможные нежелательные явления. *



Литература

1. Chun J., Brinkmann V. A mechanistically novel, first oral therapy for multiple sclerosis: the development of fingolimod (FTY720, Gilenya) // *Discov. Med.* 2011. Vol. 12. № 64. P. 213–228.
2. Переседова А.В., Завалишин И.А. Современное состояние проблемы РС // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009. Т. 3. № 1. С. 43–47.
3. Gilenya (fingolimod). Prescribing Information. Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, 2012.
4. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology // *Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 115. № 1. P. 84–105.
5. Chun J., Hartung H.P. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis // *Clin. Neuropharmacol.* 2010. Vol. 33. № 2. P. 91–101.
6. Елисеева Д.Д., Завалишин И.А., Быковская С.Н. и др. Регуляторные Т-клетки CD4+CD25+Foxp3+ у больных ремиттирующим рассеянным склерозом // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2011. Т. 5. № 2. P. 9–13.
7. Gasperini C., Ruggieri S. Development of oral agent in the treatment of multiple sclerosis: how the first available oral therapy, fingolimod will change therapeutic paradigm approach // *Drug Des. Dev. Ther.* 2012. Vol. 6. P. 175–186.
8. Foster C., Howard L., Schweitzer A. et al. Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007. Vol. 323. № 2. P. 469–475.
9. Doi Y., Takeuchi H., Horiuchi H. et al. Fingolimod phosphate attenuates oligomeric amyloid β -induced neurotoxicity via increased brain-derived neurotrophic factor expression in neurons // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 4. e61988.
10. Jackson S.J., Giovannoni G., Baker D. Fingolimod modulates microglial activation to augment markers of remyelination // *J. Neuroinflammation.* 2011. Vol. 8. P. 76.
11. Kappos L., Radue E., O'Connor P. et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 5. P. 387–401.
12. Calabresi P., Radue E.W., Jeffery D. et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Neurol.* 2014. Vol. 13. № 6. P. 545–556.
13. Cohen J., Barkhof F., Comi G. et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 5. P. 402–415.
14. Spelman T., Bergvall N., Tomic D. et al. Real-world comparative effectiveness of Fingolimod and Interferon/Glatiramer therapies in a switch population using propensity-matched data from MSBase // 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Copenhagen, 2013.
15. Barkhof F., Cohen J.A. et al. Brain volume changes, on-study correlations and the link to disability in three fingolimod phase 3 studies // 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Copenhagen, 2013.
16. Gold R., Comi G., Palace J. et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study // *J. Neurol.* 2014. Vol. 261. № 2. P. 267–276.
17. Questions and answers on the review of Gilenya // www.ema.europa.eu.
18. Uccelli A., Ginocchio F., Mancardi G.L., Bassetti M. Primary varicella zoster infection associated with fingolimod treatment // *Neurology.* 2011. Vol. 76. № 11. P. 1023–1024.
19. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating rare brain infection in patient taking Gilenya (fingolimod) // www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366529.htm.
20. Ивашкова Е.В., Петров А.М., Вотинцева М.В. и др. Современные этические аспекты проведения клинических исследований лекарственных средств у пациентов с рассеянным склерозом // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012. Т. 6. № 2. С. 32–37.

Неврология

Experience with Fingolimod in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Russia

D.D. Eliseeva, A.V. Peresedova, L.Sh. Askarova, L.S. Adarcheva, M.N. Zakharova, N.I. Stoyda, A.V. Vasilyev, O.V. Trifonova, I.A. Zavalishin

Research Center of Neurology

Contact person: Darya Dmitriyevna Eliseeva, ddyeliseeva@gmail.com

We present an observation risk management program for relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with fingolimod (Gilenia). Much attention was given to the prevention of cardiovascular complications, especially during the therapy initiation. After the first dose, non-significant decrease of heart rate was registered. No changes of blood pressure and conduction disturbances in ECG were found. Lymphocytes count decreased by 60–70%. Though, frequency of infection did not increase. Changes in liver function tests were found in 25% of patients. Therapy with fingolimod was associated with significant reduction of frequency of multiple sclerosis exacerbations, stabilization of disability scores and good safety profile.

Key words: multiple sclerosis, fingolomid, efficacy, safety



Городская
клиническая
больница № 12,
Москва

Научно-
практический
психоневрологический
центр, Москва

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения: переносимость и побочные эффекты

Л.В. Брылев

Адрес для переписки: Лев Вадимович Брылев, lev.brylev@gmail.com

Представлены данные о механизме действия внутривенных иммуноглобулинов и показания для их применения в неврологической практике. Охарактеризованы побочные эффекты и методы минимизации риска их развития при введении внутривенных иммуноглобулинов. Сравняется эффективность и переносимость 5%-ного и 10%-ного растворов внутривенных иммуноглобулинов.

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины, неврологическая практика, побочные реакции

Препарат иммуноглобулинов человека для внутривенного введения (ВВИГ) – это раствор, содержащий поливалентные иммуноглобулины, преимущественно класса G, полученные из плазмы доноров. В терапии аутоиммунных заболеваний используется исключительно высокодозная внутривенная иммунотерапия (суммарная доза составляет 2 г на килограмм массы тела пациента),

которая обычно проводится в течение пяти дней.

Механизм действия ВВИГ основан на способности иммуноглобулинов класса G связываться с Fc-рецепторами на фагоцитах, снижая активность последних, а также на наличии в составе препаратов антиидиотипических антител, которые подавляют активность аутоантител. Кроме того, ВВИГ влияют на популяционный состав Т-лимфоцитов,

ускоряют катаболизм иммуноглобулинов, содержат нейтрализующие антитела к ряду токсинов [1–3].

Благодаря своим противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам ВВИГ широко применяются в неврологической практике, в том числе они показаны при острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (синдроме Гийена – Барре), хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, мультифокальной моторной полиневропатии, миастении, рассеянном склерозе, воспалительных миопатиях, синдроме ригидного человека [4–7]. ВВИГ назначаются как коротким курсом для снятия обострения заболевания, так и на длительные сроки для замедления течения патологического процесса при аутоиммунных заболеваниях (таблица).



Считается, что эффективность препаратов ВВИГ (5%-ных и 10%-ных растворов) разных производителей не отличается, а выбор препарата основан в первую очередь на оценке вероятности развития тех побочных эффектов, которые зависят от технологического процесса изготовления лекарства.

Современные технологии позволяют очистить препараты от примесей, белковых агрегатов, иммуноглобулинов класса А, сохранив при этом основные биологические свойства иммуноглобулинов класса G, содержание которых должно превышать 90% от белкового состава препарата [8, 9]. Различия в технологическом процессе приводят к тому, что готовые препараты отличаются стабилизаторами, процентным содержанием иммуноглобулина класса А, осмоляльностью и длительностью хранения.

Пациентам с дефицитом иммуноглобулинов класса А, который свидетельствует о высокой вероятности содержания в крови антител к иммуноглобулинам класса А, следует назначать препарат с низким содержанием иммуноглобулинов класса А, чтобы избежать анафилактической реакции.

При сахарном диабете рекомендовано избегать использования препаратов с содержанием мальтозы в виде растворителя, так как мальтоза искажает результаты глюкометрии. Для пациентов с повышенным риском тромбозов и поражения почек следует выбрать препарат с более низкой осмоляльностью.

Побочные эффекты можно разделить на реакции немедленного типа и отсроченные. К побочным реакциям немедленного типа относятся реакции, имеющие зависимость от скорости введения, истинная анафилаксия, головная боль, а также реакции, ассоциированные с сопутствующей инфекцией.

Гриппоподобный синдром в виде общей слабости, миалгии, лихорадки, тошноты, головной боли обусловлен, по-видимому, взаимодействием введенных антител с инфекционными антигенами пациента. Проведение курса лечения по поводу хронических инфекционных заболеваний перед введением ВВИГ уменьшает риск развития гриппоподобного синдрома.

Анафилактические реакции характеризуются тахикардией, болью в груди и/или пояснице,

тошнотой, тревогой. В отличие от истинной анафилаксии, медиатором которой являются иммуноглобулины класса Е, при повторных инфузиях тяжесть и частота анафилактоидных реакций снижается. Кроме того, при анафилактоидной реакции артериальное давление не падает, а повышается, и начинается такая реакция в середине инфузии, а не в ее начале.

Причинами возникновения этих побочных эффектов могут быть активация комплемента, наличие кининов и калликреинов в составе ВВИГ, стимуляция секреции простагландинов и эйкозаноидов моноцитами. Риск развития этих побочных эффектов зависит от скорости инфузии. Прекращение введения препарата с последующим возобновлением на более низкой скорости позволяет в большинстве случаев купировать гриппоподобный синдром и анафилактоидные реакции, дополнительно может быть назначена симптоматическая терапия. Истинная анафилаксия со снижением артериального давления и дыхательной недостаточностью – это жизнеугрожающее состояние, которое вызвано реакцией циркулирующих в крови

Таблица. Область применения ВВИГ в неврологической практике

| Нозология | Эффект | Длительность использования | | Уровень доказательности |
|---|--|----------------------------|-----------------|-------------------------|
| | | Короткий курс | Длительный курс | |
| Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия | Ускорение восстановления | ✓ | | A |
| Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия | Улучшение неврологического статуса | ✓ | ✓ | A |
| Мультифокальная моторная полиневропатия | Улучшение неврологического статуса | ✓ | ✓ | B |
| Миастения | Ускорение восстановления при обострении | ✓ | | B |
| Рассеянный склероз | Замедление течения заболевания | | ✓ | B |
| Дерматомиозит | Улучшение неврологического статуса у пациентов, не ответивших на другие методы лечения | ✓ | | C |
| Синдром ригидного человека | Снижение мышечного тонуса | | ✓ | A |



антител к иммуноглобулинам с ВВИГ. Как было сказано выше, для профилактики анафилактической реакции пациентам с низким собственным уровнем иммуноглобулинов класса А следует выбрать препарат с низким содержанием иммуноглобулинов класса А, а также провести биологическую пробу с введением 1 и 10 мл препарата и подготовить набор для оказания помощи при анафилактическом шоке. При однократном развитии анафилаксии дальнейшее внутривенное введение иммуноглобулинов противопоказано.

Наиболее частой побочной реакцией немедленного типа является головная боль, которую отмечают как минимум однажды в процессе курса лечения ВВИГ 30% пациентов [10]. Головная боль обычно развивается в течение 48 часов от начала инфузии (в большинстве случаев после окончания введения препарата) и купируется приемом анальгетиков. Головная боль при длительных курсах терапии может принимать мигренозный характер [11, 12]. В редких случаях она может сопровождаться менингеальными знаками и лимфоцитарным цитозом в ликворе, что указывает на развитие асептического менингита. Частота и выраженность головных болей в большинстве случаев снижаются по мере увлечения суммарной дозы ВВИГ в рамках курса лечения.

К отсроченным побочным реакциям относятся тромботические осложнения, почечные осложнения, гемолиз и кожные реакции. К тромботическим осложнениям относятся острые инсульт и инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен ног, тромбоз эмболия легочной артерии. По данным Y.A. Rajabally и соавт., среди 63 пациентов, получивших 616 инфузий в течение двух лет, только семь человек имели тромботические осложнения [13]. Согласно другому исследованию, частота тромботических осложнений ниже и составляет 1 на 10 тысяч курсов ВВИГ по 100 г каждый [14].

Риск тромбозов возрастает при увеличении дозы препарата, при быстром введении, при наличии ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета и гиперлипидемии. Для снижения риска тромбозов рекомендуется восстановить водно-электролитные нарушения до введения ВВИГ, выбрать препарат с низкой осмоляльностью, снизить скорость введения, рассмотреть целесообразность назначения антиагрегантных препаратов пациентам из группы риска.

Острое повреждение почек – редкое осложнение, встречается менее чем в 1% всех инфузий [15, 16]. Клинические проявления варьируют от асимптомного повышения уровня креатинина до анурии, однако в большинстве случаев признаки повреждения регрессируют в течение десяти дней после инфузии. К группе риска относятся пациенты пожилого возраста с хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом и дегидратацией. Для профилактики повреждения почек следует нормализовать водно-электролитный баланс и использовать препараты с низкой осмоляльностью.

Гемолиз является основным гематологическим осложнением введения ВВИГ. Случаи гемолитической анемии крайне редки и обусловлены, по-видимому, наличием изогемагглютининов в составе ВВИГ [14]. Вероятность развития гемолиза возрастает у пациентов со второй и третьей группой крови. При длительных курсах терапии ВВИГ следует регулярно контролировать общий анализ крови.

Среди дерматологических осложнений выделяют экзематозный дерматит и дисгидроз [17].

В неврологическом отделении городской клинической больницы № 12 Департамента здравоохранения города Москвы в 2013 г. проходили лечение шесть пациентов, получивших в общей сложности восемь курсов ВВИГ. Это были пациенты с синдро-

мом Гийена – Барре, синдромом Миллера – Фишера, с хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией, мультифокальной моторной невропатией и миастенией. У двух из шести пациентов была отмечена головная боль, у двух развилась гриппоподобная реакция, которые купировались снижением скорости инфузии. У одной пациентки появилась кожная сыпь в области ладоней, разрешившаяся после назначения топических стероидов. Серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было, что позволило провести курс высокодозной внутривенной иммунотерапии в полном объеме.

Надо отметить, что побочные эффекты 5%-ного и 10%-ного растворов ВВИГ по частоте и структуре не отличаются. Вопреки расхожему мнению последний не сопряжен с увеличением рисков, связанных с применением более концентрированного белкового раствора, а также с достаточно высокой допустимой скоростью введения. Одинаковый уровень безопасности позволяет использовать преимущества 10%-ного раствора ВВИГ, главным образом возможность уменьшить объем и продолжительность инфузии. Это нашло применение у пациентов с большой массой тела, сердечной и почечной недостаточностью, злокачественной или недостаточно откорректированной артериальной гипертензией. Даже в педиатрической практике предпочтительнее использовать 10%-ный раствор ВВИГ, что можно делать без излишних опасений, используя общие подходы к профилактике осложнений внутривенной иммунотерапии. Таким образом, при назначении ВВИГ у 20–40% пациентов, по данным литературы, может развиваться целый ряд побочных эффектов. Однако лишь у 3,6% неврологических пациентов эти нежелательные явления заставляют отказаться от продолжения высокодозной иммунотерапии. К группе риска относятся паци-

Гамунекс® - 5 лет в России 1

In the largest and longest clinical trial in CIDP
**GAMUNEX significantly improved
CIDP patient outcomes**



ГАМУНЕКС® - ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ



Высокая концентрация IgG в препарате Гамунекс® позволяет снизить гемодинамическую нагрузку в 2 раза по сравнению с 5% внутривенными иммуноглобулинами 2



Гамунекс® обладает оптимальными свойствами, что позволяет проводить безопасную терапию даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями 2,4



Гамунекс® значительно снижает частоту возникновения инфекций у пациентов с первичным иммунодефицитом 5



Гамунекс® обеспечивает быстрое повышение уровня тромбоцитов и его длительное сохранение в пределах нормы у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой 6



Гамунекс® обеспечивает выраженный и длительный клинический эффект при терапии хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии 3

Литература: 1. Государственный реестр лекарственных средств 2014;
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Гамунекс. ЛСР-002531/08 04.04.2008; 3. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate/chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized Placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 4. Data on file. Talecris Biotherapeutics inc.; 5. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, et al, and the IGIV-C in PID Study Group. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-C, 10% replacement therapy in primary immune deficiency: a randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol.* 2003;3:1325-1333; 6. Bussel JB, Eldor A, Kelton JG, et al, and the IGIV-C in ITP Study Group. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. *Thromb Haemost.* 2004;91:771-778.



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

GRIFOLS

**ЗАО «Р-Фарм», 123317, Москва
ул. Тестовская, дом 10
тел: +7-495-956-79-37
факс: +7-495-956-79-38**

Доказано наукой. Подтверждено пациентами.

гамунекс®



иммуноглобулин человека
нормальный 100 мг/мл

реклама



енты пожилого возраста, а также больные с дефицитом иммуноглобулинов класса А, предшествующей патологией почек и сердечно-сосудистой системы, дегидратацией. В целом можно считать высокодозную внутривенную иммунотерапию достаточно

безопасным методом лечения. Для минимизации риска развития побочных реакций рекомендуется перед каждым курсом проводить обследование больного, включающее общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, анализ крови на ВИЧ и гепатиты,

определение уровня иммуноглобулинов класса А. Восстановление водно-электролитного баланса, определение скорости инфузии, подбор препарата и скорости введения позволят существенно уменьшить риск осложнений. *

Литература

1. Orange J.S., Hossny E.M., Weiler C.R. et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 117. № 4. Suppl. P. 525–553.
2. Kessel A., Ammuri H., Peri R. et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. № 8. P. 5571–5575.
3. Gelfand E.W. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 21. P. 2015–2025.
4. Patwa H.S., Chaudhry V., Katzberg H. et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders // *Neurology.* 2012. Vol. 78. № 13. P. 1009–1015.
5. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases // *Eur. J. Neurol.* 2008. Vol. 15. № 9. P. 893–908.
6. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М.: Горячая линия-Телеком, 2013.
7. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Тяжелые острые демиелинизирующие полиневропатии: некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения // *Русский медицинский журнал.* 2003. № 25. С. 1377–1380.
8. Requirements for the collection, processing, and quality control of blood, blood components, and plasma derivatives // *WHO technical Report Series.* 1989. 39th Report. № 786. Annex 4. P. 94–176.
9. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: memorandum from an IUIS/WHO meeting // *Bull World Health Organ.* 1982. Vol. 60. № 1. P. 43–47.
10. Singh-Grewal D., Kemp A., Wong M. A prospective study of the immediate and delayed adverse events following intravenous immunoglobulin infusions // *Arch. Dis. Child.* 2006. Vol. 91. № 8. P. 651–654.
11. Scribner C.L., Kapit R.M., Phillips E.T. et al. Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 121. № 4. P. 305–306.
12. Sekul E.A., Cupler E.J., Dalakas M.C. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 121. № 4. P. 259–262.
13. Rajabally Y.A., Kearney D.A. Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin therapy in patients with neuropathy: a two-year study // *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 308. № 1–2. P. 124–127.
14. Funk M.B., Gross N., Gross S. et al. Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment // *Vox Sang.* 2013. Vol. 105. № 1. P. 54–64.
15. Fakhouri F. Intravenous immunoglobulins and acute renal failure: mechanism and prevention // *Rev. Med. Interne.* 2007. Vol. 28. Spec. № 1. P. 4–6.
16. Welles C.C., Tambra S., Lafayette R.A. Hemoglobinuria and acute kidney injury requiring hemodialysis following intravenous immunoglobulin infusion // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 55. № 1. P. 148–151.
17. Gerstenblith M.R., Antony A.K., Junkins-Hopkins J.M. et al. Pompholyx and eczematous reactions associated with intravenous immunoglobulin therapy // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012. Vol. 66. № 2. P. 312–316.

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration: Tolerability and Side Effects

L.V. Brylev

Moscow Municipal Clinical Hospital No 12
Moscow Scientific and Practical Psychoneurological Center

Contact person: Lev Vadimovich Brylev, lev.brylev@gmail.com

The data about mode of action for intravenous immunoglobulins as well as indications for their use in neurological practice are presented. Side effects caused by administration of intravenous immunoglobulins as well as ways to minimize risk of their development are characterized. A comparative efficacy and tolerability study is discussed.

Key words: intravenous immunoglobulins, neurological practice, side effects

Неврология

Вышла книга «ХРОНИЧЕСКАЯ МИГРЕНЬ»



Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (www.neuromuscular.ru) представляет книгу А.Р. Артеменко и А.Л. Куренкова «Хроническая мигрень».

В общей популяции на долю пациентов с хронической мигренью приходится до 3%, при этом в нашей стране этот показатель оказался выше почти в 3 раза.

В специализированных клиниках и центрах головной боли у нас в стране и за рубежом пациенты с хроническими ежедневными головными болями составляют до 80% всех обращений, среди них на долю хронической мигрени приходится до 78%.

В книге обсуждаются вопросы клиники, диагностики и дифференциального диагноза хронической мигрени. При определении риска развития хронической мигрени анализируется роль депрессии, тревоги, злоупотребления лекарственными препаратами для купирования приступов головной боли, дисфункции перикраниальных мышц и другие факторы. Отдельно обсуждаются патогенетические механизмы хронической мигрени, среди которых дисфункция антиноцицептивных систем ЦНС, изменение возбудимости коры головного мозга, периферическая и центральная сенситизация.

В монографии приведены самые современные данные литературы и собственный опыт авторов по вопросам терапии хронической мигрени – особенностям купирования острого приступа головной боли, методам профилактического лечения и их эффективности в свете доказательной медицины, подробно рассмотрены немедикаментозные методы лечения, а также сделан акцент на терапии коморбидных нарушений.

Книга имеет практическую направленность и предназначена для врачей разных специальностей: неврологов, психиатров, психотерапевтов, терапевтов, врачей общей практики и всех интересующихся проблемами хронической боли в целом и головной боли в частности.

Члены Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» смогут приобрести книгу по специальной сниженной цене.



Особенности проведения внутривенной иммунотерапии в неврологической клинике

Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

Адрес для переписки: Наталья Александровна Супонева, nasu2709@mail.ru

В статье рассматриваются основные правила подбора препаратов, расчета дозы и схемы проведения внутривенной высокодозной иммунотерапии при аутоиммунных заболеваниях нервной системы. В удобной для практической работы форме представлены информационные таблицы. Приведены характеристики препаратов, имеющих на российском рынке, разъяснены их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: внутривенная высокодозная иммунотерапия, аутоиммунные заболевания нервной системы

Внутривенная иммунотерапия, будучи неоспоримым методом лечения ряда аутоиммунных заболеваний нервной системы, уже прочно заняла свое место в протоколах ведения данной категории пациентов [1]. Эффективность внутривенной иммунотерапии (с высоким уровнем доказательности) подтверждена при таких нозологиях, как синдром Гийена – Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, мультифокальная моторная невропатия, обострения миастении гравис и миастенические кризы.

Внутривенная иммунотерапия при большинстве из этих состояний (синдроме Гийена – Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, миастении гравис) дает сравнимый с плазмаферезом результат, что было установлено в ходе рандомизированных сравнительных исследований [2–4]. Однако есть ситуации, когда введение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) является единственно доказанным эффективным методом лечения, например при мультифокальной моторной невропатии [5]. При

изолированно моторной форме хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии применение данного метода заметно увеличивает шансы на улучшение состояния.

В случаях, когда плазмаферез провести невозможно ввиду технических трудностей (необходимость транспортировки тяжелого пациента в специализированное отделение), а также при наличии противопоказаний или высоких рисков побочных эффектов внутривенная иммунотерапия становится единственным способом предотвращения жизнеопасных осложнений. В первую очередь речь идет о таких ограничивающих проведение экстракорпорального метода лечения состояниях, как эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, обострение геморроя, менструация, тромбоцитопения, анемия. В этих случаях существует риск развития кровотечений на фоне введения больших доз гепарина (до 25 000–30 000 Ед), необходимых для осуществления самой процедуры забора крови, центрифугирования и возвра-



Таблица 1. Препараты иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения, зарегистрированные в России*

| Название | Страна производства | Лекарственная форма, содержание белка в 1 мл | Форма выпуска/количество граммов белка в одном флаконе/бутылке |
|--|---------------------|---|--|
| Октагам | Австрия | Раствор, 50 мг/мл | Флаконы по 20 мл/1 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г, 200 мл/10 г |
| Октагам 10% | Австрия | Раствор, 100 мг/мл | Флаконы по 20 мл/2 г, 50 мл/5 г, 100 мл/10 г, 200 мл/20 г |
| И.Г.Вена | Италия | Раствор, 50 мг/мл | Флаконы по 20 мл/1 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г, 200 мл/10 г |
| Гамунекс и Гамунекс-С | США | Раствор, 100 мг/мл | Флаконы по 10 мл/1 г, 25 мг/2,5 г, 50 мл/5 г, 100 мл/10 г, 200 мл/20 г |
| Флебогамма 5% | Испания | Раствор, 50 мг/мл | Флаконы по 10 мл/0,5 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г, 200 мл/10 г |
| Интрагект | Германия | Раствор, 50 мг/мл | Флаконы по 20 мл/1 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г, 200 мл/10 г |
| Интраглобин | Германия | Раствор, 50 мг/мл | Флаконы по 10 мл/0,5 г, 20 мл/1 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г |
| Имбиоглобулин | Россия | Раствор, 50 мг/мл | Флаконы (бутылки) по 25 мл/1,25 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г |
| Габриглобин-IgG | Россия | Раствор, 50 мг/мл | Бутылки по 25 мл/1,25 г, 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г, 200 мл/10 г |
| Иммуновенин | Россия | Лиофилизат для приготовления 5%-ного раствора | Бутылки по 25 мл/1,25 г, 50 мл/2,5 г |
| Габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный) | Россия | Лиофилизат для приготовления 5%-ного раствора | Бутылки по 2,5 г |
| Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для инфузий и раствор для внутривенного введения | Россия | Раствор, 50 мг/мл | Бутылки по 25 мл/1,25 г, 50 мл/2,5 г |
| Привиджен | Швейцария | Раствор, 100 мг/мл | Флаконы по 25 мл/2,5 г, 50 мл/5 г, 100 мл/10 г |
| Пентаглобин | Германия | Раствор, 50 мг/мл | Ампулы по 10 мл/0,5 г, 20 мл/1 г Флаконы по 50 мл/2,5 г, 100 мл/5 г |

* Государственный реестр лекарственных средств, сведения по состоянию на 11.12.2014 // www.grls.rosminzdrav.ru.

та. Кроме того, по мнению экспертов Европейской федерации неврологических обществ, внутривенная иммунотерапия из соображений безопасности должна рассматриваться в качестве лечения первой линии во время беременности, а также у пожилых и ослабленных пациентов и детей [1]. Все вышесказанное подтверждает актуальность подробного освещения вопросов проведения внутривенной иммунотерапии.

По данным Научного центра неврологии, опыт назначения ВВИГ имеется в половине участвующих в опросе неврологических отделений российских лечебно-профилактических учреждений, однако в каждом втором случае выбор препарата оказывается ошибочным. В этой связи целесообразно остановиться на вопросе выбора препаратов более подробно, поскольку во многом именно это и определяет эффективность и обеспечивает безопасность лечения.

Главные условия выбора препарата для иммунотерапии – это содержание иммуноглобулинов (Ig) класса G не менее 95%, минимальное содержание в препарате IgA и вирусная безопасность. Учитывая то, что для лечения аутоиммунных заболеваний нервной системы используется только высокодозная терапия, важным требованием является отсутствие ограничений по разовой и суточной дозе, а также максимально допустимая скорость введения, которая обеспечит возможность введения всего необходимого количества препарата в течение дня. На выбор препарата также влияют форма выпуска (лиофилизат для приготовления раствора или раствор, готовый для внутривенных инфузий), расфасовка, условия хранения и используемый стабилизатор.

Для обзора существующих на рынке ВВИГ, зарегистрированных в России, нами проведен анализ государственного реестра лекарственных средств. При

введении в строке поиска «иммуноглобулин человека нормальный» было найдено 63 записи. После исключения препаратов с недействительным регистрационным удостоверением, а также форм для перорального приема и внутримышечного введения осталось 14 лекарственных средств (табл. 1). Все эти препараты представляют собой белковую фракцию, содержащую широкий спектр антител, полученных из плазмы крови доноров, проверенных на содержание антител к вирусам иммунодефицита человека типа 1 и 2, гепатита С, поверхностному антигену вируса гепатита В, то есть имеют достаточный уровень вирусной безопасности.

Анализ концентрации IgG показал следующее: в инструкциях к препаратам Габриглобин-IgG, Имбиоглобулин, Иммуновенин и Иммуноглобулин человека нормальный не содержится четких сведений о концентрации IgG, что не позволяет рекомен-



Таблица 2. Основные характеристики препаратов ВВИГ, представленных на российском рынке и пригодных для высокодозной внутривенной иммунотерапии*

| Название | Форма | Концентрация | Условия хранения | Стабилизатор |
|---------------|---|--------------|--|----------------------|
| Октагам | Раствор для инфузий | 5% | От +2 до +25 °С два года | Мальтоза |
| Октагам 10% | Раствор для инфузий | 10% | От +2 до +8 °С два года или +25 °С три месяца | Мальтоза |
| И.Г.Вена | Раствор для внутривенного введения, раствор для инфузий | 5% | От +2 до +8 °С два года | Мальтоза |
| Гамунекс-С | Раствор для инфузий | 10% | От +2 до +8 °С три года или +25 °С шесть месяцев | Глицин |
| Гамунекс | Раствор для инфузий | 10% | От +2 до +8 °С три года или +25 °С шесть месяцев | Глицин |
| Флебогамма 5% | Раствор для инфузий | 5% | От +2 до +30 °С два года | Д-сорбитол |
| Интрафект | Раствор для инфузий | 5% | От +2 до +25 °С два года | Глицин |
| Интраглобин | Раствор для инфузий | 5% | От +2 до +8 °С два года | Декстрозы моногидрат |
| Привиджен | Раствор для инфузий | 10% | От +2 до +25 °С три года | L-пролин |

* Сведения собраны из инструкций по применению, размещенных на сайте www.grls.rosminzdrav.ru.

довать их для лечения пациентов с аутоиммунными заболеваниями нервной системы ввиду невозможности расчета терапевтической дозы. Для этих же препаратов отсутствует крайне важная информация о содержании IgA, от которой напрямую зависит безопасность пациента. Известно, что содержание у пациента антител к IgA – одна из причин анафилактических реакций на фоне внутривенной иммунотерапии, которые могут наблюдаться при первичных иммунодефицитах с селективной или неселективной гипоглобулинемией (IgA). В этой связи обязательно проводить исследование уровня IgA у пациентов перед введением препаратов, содержащих этот класс иммуноглобулинов, или если их содержание не прописано в инструкции. Второй причиной наличия у пациента антител к IgA являются повторные инфузии препаратов, содержащих IgA, к которым, в частности, относится Пентаглобин. Данный препарат занял отдельную нишу в интенсивной терапии – лечение тяжелых бактериальных инфекций (в комбинации с антибиотиками). Из-за достаточно высокого содер-

жания IgA (6 мг в 1 мл), а также недостаточной концентрации IgG (38 мг, 76%) Пентаглобин не должен применяться в лечении аутоиммунных заболеваний. Анализируя возможность проведения высокодозной терапии, следует отметить, что такие препараты, как Иммуновенин, Иммуноглобулин человека нормальный, Габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный) не могут быть использованы для высокодозной терапии из-за ограничения разовой дозы. В инструкциях по применению в качестве максимальной указана доза от 25 до 50 мл для взрослых, не более 25 мл для детей, то есть больному в сутки разрешено вводить не более 2,5 г белка, что делает проведение высокодозной терапии этими препаратами невыполнимой задачей. Таким образом, в настоящее время лечение аутоиммунных заболеваний нервной системы можно с максимальной долей уверенности и безопасности проводить следующими препаратами: Октагам, Октагам 10%, Гамунекс, Гамунекс-С, Привиджен, Интрафект, Интраглобин, Флебогамма 5%, И.Г.Вена.

При дальнейшем выборе должны учитываться такие обеспечивающие безопасность пациента аспекты, как концентрация, стабилизатор и допустимая максимальная скорость введения. Как видно из таблицы 2, существуют две разновидности растворов: 5%- и 10%-ные. Следует подчеркнуть, что форма выпуска и концентрация ВВИГ не влияют на эффективность и безопасность проводимой иммунотерапии. Комплексному анализу 10%-ных растворов препаратов IgG был посвящен ряд работ, показавших высокую степень их эффективности, безопасности и переносимости [6, 7, 8]. Не было выявлено никакой разницы между лиофилизатом и раствором для инфузий [9], между препаратами разной концентрации и разных производителей [10]. Однако необходимо отметить некоторые преимущества 10%-ных растворов по сравнению с 5%-ными, которые позволяют делать выбор в их пользу. Главное отличие более концентрированных растворов состоит в меньшем общем объеме вводимой жидкости. Это особенно актуально для высокодозной терапии и имеет решаю-



щее значение в педиатрической практике, у беременных, пациентов с сердечно-сосудистой, почечной патологией и в других случаях, требующих ограничения объема инфузий. У данной категории пациентов предпочтительны именно 10%-ные растворы препаратов нормального иммуноглобулина человека.

Важным аспектом является перечень показаний к применению того или иного ВВИГ, который лечащий врач не может не принимать во внимание. В инструкциях к этой группе препаратов аутоиммунные заболевания нервной системы встречаются нечасто. Так, синдром Гийена – Барре значится в инструкции к препаратам Октагам, Октагам 10%, Флебогамма 5%, Интрафект, Гамунекс и Привиджен, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия – к препаратам Гамунекс и Привиджен. Все остальные аутоиммунные неврологические заболевания относятся к категории off-label use (использование вне официально утвержденного перечня показаний).

Для включения в перечень показаний новой нозологии фармацевтическая компания должна доказать эффективность производимого ею препарата при данном заболевании в ходе широкомасштабных многоцентровых контролируемых клинических исследований, что является времязатратным, трудоемким и дорогостоящим мероприятием. В этой связи в клинической практике часто принимаются к сведению результаты исследований с использованием разных препаратов при одних и тех же нозологиях. При этом целесообразно обращать внимание на основное действующее вещество рассматриваемых лекарственных препаратов и учитывать тот факт, что не существует заметной разницы в эффективности, безопасности и переносимости между препаратами, сходными между собой по составу основного действующего вещества (IgG), содержанию IgA

Таблица 3. Расчетная курсовая доза ВВИГ для стартовой терапии 2 г/кг и примерная схема лечения (пятидневный ежедневный курс)

| Вес пациента, кг | Расчетная курсовая стартовая доза, г (2 г/кг) | Пятидневный курс лечения, количество препарата в сутки (инфузии проводятся ежедневно) | | | | |
|------------------|---|---|----------------|----------------|-------------------|---------------|
| | | Первый день, г | Второй день, г | Третий день, г | Четвертый день, г | Пятый день, г |
| 29–31 | 60 | 10 | 10 | 10 | 15 | 15 |
| 32–33 | 65 | 10 | 10 | 15 | 15 | 15 |
| 34–36 | 70 | 10 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 37–38 | 75 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 39–41 | 80 | 15 | 15 | 15 | 15 | 20 |
| 42–43 | 85 | 15 | 15 | 15 | 20 | 20 |
| 44–46 | 90 | 15 | 15 | 20 | 20 | 20 |
| 47–48 | 95 | 15 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 49–51 | 100 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 52–53 | 105 | 20 | 20 | 20 | 20 | 25 |
| 54–56 | 110 | 20 | 20 | 20 | 25 | 25 |
| 57–58 | 115 | 20 | 20 | 25 | 25 | 25 |
| 59–61 | 120 | 20 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 62–63 | 125 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 64–66 | 130 | 25 | 25 | 25 | 25 | 30 |
| 67–68 | 135 | 25 | 25 | 25 | 30 | 30 |
| 69–71 | 140 | 25 | 25 | 30 | 30 | 30 |
| 72–73 | 145 | 25 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 74–76 | 150 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 77–78 | 155 | 30 | 30 | 30 | 30 | 35 |
| 79–81 | 160 | 30 | 30 | 30 | 35 | 35 |
| 82–83 | 165 | 30 | 30 | 35 | 35 | 35 |
| 84–86 | 170 | 30 | 35 | 35 | 35 | 35 |
| 87–88 | 175 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 |
| 89–91 | 180 | 35 | 35 | 35 | 35 | 40 |
| 92–93 | 185 | 35 | 35 | 35 | 40 | 40 |
| 94–96 | 190 | 35 | 35 | 40 | 40 | 40 |
| 97–98 | 195 | 35 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| 99–101 | 200 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| 102–103 | 205 | 40 | 40 | 40 | 40 | 45 |
| 104–106 | 210 | 40 | 40 | 40 | 45 | 45 |
| 107–108 | 215 | 40 | 40 | 45 | 45 | 45 |
| 109–111 | 220 | 40 | 45 | 45 | 45 | 45 |
| 112–113 | 225 | 45 | 45 | 45 | 45 | 45 |
| 114–116 | 230 | 45 | 45 | 45 | 45 | 50 |
| 117–118 | 235 | 45 | 45 | 45 | 50 | 50 |
| 119–121 | 240 | 45 | 45 | 50 | 50 | 50 |

и разрешенными для введения больших суточных доз. Такая практика широко распространена за рубежом – до 30% лекарственных средств назначаются вне официальных показаний [11]. В нашей стране вопрос назначения лечения регламентируется приказом Минздравсоцразвития

России от 23 марта 2012 г. № 252н. Следует отметить: все ВВИГ, зарегистрированные в России, включены в список ЖНВЛП. В настоящее время (декабрь 2014 г.) отсутствуют стандарты специализированной медицинской помощи, касающиеся аутоиммунных заболеваний



Таблица 4. Максимально допустимая скорость инфузии, схема наращивания скорости введения препарата и расчетные данные для пациента с условной массой тела 100 кг (сведения представлены для препаратов ВВИГ, которые могут быть использованы для высокодозной внутривенной иммунотерапии)

| Название | Максимально допустимая скорость | Схема инфузии в первый день | Расчетные данные для пациента с массой тела 100 кг, суточная доза 40 г | |
|---------------|---------------------------------|--|--|--|
| | | | Объем инфузии, мл | Время инфузии с учетом максимальной скорости |
| Октагам | 5 мл/кг/ч | 1,0 мл/кг/ч в течение 30 минут, затем постепенно увеличить до максимальной | 800 | 267 минут (4,5 часа) |
| Октагам 10% | 0,12 мл/кг/мин | 0,01–0,02 мл/кг/мин в течение 30 минут, далее постепенно увеличить до максимальной | 400 | 33 минуты (0,5 часа) |
| И.Г.Вена | 40 капель/мин | 10–20 капель/мин первые 20–30 минут, далее постепенно увеличить до максимальной | 800 | 360 минут (6 часов) |
| Гамунекс | 0,08 мл/кг/мин | 0,01 мл/кг/мин (1 мг/кг/мин) первые 30 минут, затем увеличить до максимальной | 400 | 50 минут |
| Флебогамма 5% | 2,4 мл/кг/ч | 0,6–1,2 мл/кг/ч первые 30 минут, затем увеличить до 2,4 мл/кг/ч | 800 | 200 минут (3 часа 20 минут) |
| Интрафект | 1,9 мл/кг/ч | 1,4 мл/кг/ч в течение 30 минут, далее увеличить до максимальной | 800 | 252 минуты (4 часа 12 минут) |
| Интраглобин | 1,9 мл/кг/ч (40 капель/мин) | 30 капель/мин (1,4 мл/кг/час) первые 10 минут, затем увеличить до максимальной | 800 | 252 минуты (4 часа 12 минут) |
| Привиджен | 7,2 мл/кг/ч | 0,3 мл/кг/ч первые 30 минут, затем постепенно увеличить до максимальной | 400 | 33 минуты |

нервной и нервно-мышечной системы (www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983). Это значительно осложняет практическую работу с данной категорией больных, но не ограничивает повседневную работу врача-клинициста, имеющего дело с пациентами, в том числе требующими назначения внутривенной иммунотерапии. В связи с этим приведенные ниже аспекты, касающиеся расчета дозы и схемы введения препарата, не теряют актуальности. Наличие мальтозы в отдельных ВВИГ (Октагам, Октагам 10%, Гамунекс и др.) влияет на показатели уровня сахара в крови, определяемые глюкометром. Этот факт необходимо учитывать при анализе лабораторных данных больного, особенно если он страдает сахарным диабетом. Для

оценки истинного уровня глюкозы в крови пациента, находящегося на внутривенной иммунотерапии препаратами, содержащими мальтозу, а также для коррекции уровня гликемии сахароснижающими препаратами и инсулином должны использоваться только тест-полоски, не чувствительные к мальтозе (например, Акку-Чек Перформа). В противном случае существует риск случайно спровоцировать у пациента развитие гипогликемии.

При применении препаратов Гамунекс и Привиджен требуется иметь в виду характерный для этих препаратов повышенный риск гемолиза [12]. В некоторых случаях возможно развитие связанной с гемолизом почечной недостаточности. Соответственно, если принято решение об использовании препаратов Гамунекс

или Привиджен, необходимо тщательно следить за уровнем гемоглобина и билирубина, количеством эритроцитов, а также осуществлять дополнительный контроль за функцией почек.

Принципы внутривенной иммунотерапии при всех аутоиммунных заболеваниях нервной системы одинаковы. При состояниях, требующих однократного курса лечения, таких как синдром Гийена – Барре, миастенический криз, препарат вводится в курсовой дозе 2 г/кг массы тела пациента. Такая же доза назначается в качестве стартовой (нагрузочной) при заболеваниях, требующих в дальнейшем повторных поддерживающих инфузий (хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, мультифокальная моторная невропатия и др.), которые прово-



Таблица 5. Мониторинг состояния больного, получающего высокодозную внутривенную иммунотерапию

| Период курса введения ВВИГ | Обследование, наблюдение врача |
|----------------------------|---|
| До начала лечения | Сбор анамнеза, проведение адекватной гидратации; исследование гематокрита, уровня IgA и креатинина |
| В процессе лечения | Жалобы, общий соматический статус, диурез – ежедневно. Наблюдение врача: во время инфузии и после в течение одного часа (если ВВИГ вводится впервые), 20 минут (если ВВИГ вводится повторно) |
| По окончании лечения | Диурез, уровень креатинина |

дятся уже, как правило, в дозе 1 г/кг. Таким образом, для определения количества препарата для проведения стартовой терапии следует рассчитать курсовую дозу. С учетом вариантов расфасовки имеющихся на российском рынке препаратов ВВИГ (большинство из них по 5 и 10 г) полученную цифру требуется округлить в большую или меньшую сторону, сделав ее кратной пяти, после чего рассчитать количество флаконов (также в зависимости от содержащегося в одном флаконе количества граммов белка). Традиционно во взрослой практике расчетную курсовую дозу препарата делят на пять примерно равных частей и вводят внутривенно в течение пяти дней ежедневно. Расчетное количество препарата и приблизительные пятидневные схемы лечения приведены в таблице 3. Допустимы и другие схемы введения препарата (в течение двух или трех дней ежедневно), которые чаще используются в детской практике. Поддерживающие дозы ВВИГ (1 г/кг и менее) можно также вводить за два-три дня (ежедневно). На конечный выбор препарата для внутривенной иммунотерапии будет влиять также планируемое время инфузий, что напрямую зависит от дозы, концентрации препарата и максимально разрешенной скорости введения.

Максимально допустимая инструкцией скорость инфузии препарата – немаловажный фактор, что особенно актуально во взрослой практике, когда пациентам ежедневно вводится большое количество препарата (в среднем от 25 до 40 г). Как видно из таблицы 4,

на сегодняшний день самая высокая допустимая скорость инфузии зарегистрирована для препаратов Октагам 10% и Привиджен. Суточная доза в 40 г может быть введена за 30 минут, тогда как для большинства других ВВИГ этот период времени увеличивается до четырех часов и более.

Перед началом терапии следует соблюдать еще одно важное условие. Если препарат хранился в холодильнике, то его необходимо довести до комнатной температуры (с помощью устройства для подогрева инфузионных растворов или оставить препарат при комнатной температуре на два-три часа). Для осуществления внутривенной инфузии достаточно иметь доступ к одной периферической вене и установить катетер иглу-бабочку. С целью соблюдения скорости введения, указанной в инструкции, целесообразно использовать инфузомат, однако допустимо введение и с помощью обычной капельницы, так как скорость инфузии препарата можно устанавливать в каплях/минуту (Интраглобин, И.Г.Вена). Важно, что для осуществления внутривенной высокодозной терапии не требуется специальной квалификации врача и/или медицинской сестры или особых условий (обычно проводится в палате). В первый день инфузии пациент должен находиться под особенно пристальным наблюдением врача с целью отслеживания первых признаков побочных реакций. В истории болезни рекомендуется отмечать номер и серию партии вводимого препарата на случай возникновения нежелательных явлений.

Вначале устанавливается минимальная скорость введения ВВИГ, через 15–30 минут скорость может быть увеличена, а при условии хорошей переносимости и отсутствия побочных эффектов – с шагом в 15–30 минут постепенно доведена до максимально допустимой. При удовлетворительной переносимости терапии в первые сутки в последующие дни инфузию можно начинать сразу с максимальной скорости, достигнутой накануне. Если пациент никогда не получал ВВИГ или получал очень давно, а также если назначенное ранее лекарственное средство было от другого производителя, наблюдение врача должно осуществляться в течение всего периода времени, пока проводится инфузия, и в течение одного часа после ее окончания. Если же больному недавно уже вводился данный лекарственный препарат, то продолжительность наблюдения врачом после окончания инфузии может ограничиться 20 минутами. В течение всего периода внутривенной иммунотерапии следует контролировать диурез (с целью выявления олигурии – первого признака развивающейся почечной недостаточности), по окончании курса лечения и по необходимости определять уровень креатинина в крови (табл. 5). Крайне важным аспектом является безопасность внутривенной иммунотерапии, высокий уровень которой при соблюдении правил выбора препарата и регламента назначения схемы лечения был подтвержден рядом клинических испытаний на разных категориях больных. Это положение

Неврология



ние подтверждается и собственными данными: из 120 инфузий, выполненных за последние три года, побочные эффекты наблюдались достаточно редко. Чаще всего (15%) регистрировались головные боли, купируемые пероральными или парентеральными нестероидными противовоспалительными препаратами и/или парацетамолом. Гораздо реже (5%) на фоне внутривенных инфузий наблюдалось возникновение парестезий, неприятных

ощущений в области стоп (исчезли через пять дней самостоятельно). Ни в одном случае не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов. Хорошая переносимость лечения позволила полностью завершить курс лечения в 100% случаев.

Внутривенная иммунотерапия за последние десять лет стала действительно эффективным и достаточно безопасным способом лечения ранее считавшихся некурабельными состояний.

В отечественной неврологической практике этот метод занял прочные позиции. Залогом эффективности и безопасности введения ВВИГ является соблюдение ряда условий по выбору препаратов, расчету дозы, определению оптимальной схемы введения. Представленная в статье информация позволит клиницистам обоснованно назначать внутривенную иммунотерапию, обезопасит пациентов от возможных побочных эффектов. *

Литература

1. Elovaara S., Apostolskib P., van Doorn N.E. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases // *Eur. J. Neurol.* 2008. Vol. 15. № 9. P. 893–908.
2. Van der Meché F.G., Schmitz P.I. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326. № 17. P. 1123–1129.
3. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group // *Lancet.* 1997. Vol. 349. № 9047. P. 225–230.
4. Van Schaik I.N., Winer J.B., De Haan R. et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. Vol. 2. CD001797.
5. Van Schaik I.N., Léger J.-M., Nobile-Orazio E. et al. Multifocal motor neuropathy // *European handbook of neurological management.* 2nd ed. Vol. 1 / N.E. Gilhus, M.P. Barnes, M. Brainin. UK: Wiley-Blackwell, 2010. P. 343–350.
6. Teschner W., Butterweck H.A., Auer W. et al. A new liquid, intravenous immunoglobulin product (IGIV 10%) highly purified by a state-of-the-art process // *Vox Sang.* 2007. Vol. 92. № 1. P. 42–55.
7. Lebing W., Remington K.M., Schreiner C. et al. Properties of a new intravenous immunoglobulin (IGIV-C, 10%) produced by virus inactivation with caprylate and column chromatography // *Vox Sang.* 2003. Vol. 84. № 3. P. 193–201.
8. Donofrio P.D., Bril V., Dalakas M.C. et al. Safety and tolerability of immune globulin intravenous in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Arch. Neurol.* 2010. Vol. 67. № 9. P. 1082–1088.
9. Kuitwaard K., van den Berg L.H., Vermeulen M. et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2010. Vol. 81. № 12. P. 1374–1379.
10. Schiff R.I., Williams L.W., Nelson R.P. et al. Multi-centre crossover comparison of safety and efficacy of Intraglobin-F with Gamimune-N, Sandoglobulin, and Gammagard in patients with primary immunodeficiency diseases // *J. Clin. Immunol.* 1997. Vol. 17. № 1. P. 21–28.
11. Lenk C., Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2014. Vol. 10. P. 537–546.
12. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk // *Am. J. Nephrol.* 2013. Vol. 38. № 4. P. 275–284.

Specific Features of Performing Intravenous Immunotherapy in Neurology Clinic

N.A. Suponeva, M.A. Piradov

Research Center of Neurology

Contact person: Natalia Aleksandrovna Suponeva, nasu2709@mail.ru

Here, we discuss main rules for selecting drugs as well as calculating their dosages and regimens for performing high-dose immunotherapy upon autoimmune diseases of nervous system. We present informative tables prepared in convenient way for practical use. In detail, we highlight characteristics of the drugs available on the Russian market, and elucidate their benefits and pitfalls.

Key words: intravenous high-dose immunotherapy, autoimmune diseases of nervous system

- Высокая скорость инфузии (до 0,12 мл/кг/мин)³
- Не требуется премедикация
(в исследовании по ИТП с высокими дозами и высокой скоростью инфузии)³
- Меньший объем введения² (по сравнению с Октагамом 5%)

Октагам® 10%

Иммуноглобулин
человека нормальный
100 мг/мл
раствор для инфузий



НАДЕЖНЫЕ ТРАДИЦИИ
И ВЫСОКАЯ СКОРОСТЬ ВВЕДЕНИЯ

- Содержание IgG не менее 95%²
- Без химического и ферментативного расщепления²
- Обладает иммуномодулирующими свойствами²
- Не содержит сахарозу и фруктозу²
- Распределение подклассов IgG близко к таковому в нативной человеческой плазме²

1. Siegel, J., The product: all intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy* 2005; 25:78–84. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Октагам® 10%, ЛП 000300 - 170211 3. Robak, T., Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (octagam® 10%) in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology* 2010 October; 15 (5):351-359. 4. Report of EMEA Expert Meeting on the revision of the core Summary of product characteristics and note for guidance for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg), EMEA/CHMP/BPWP/361857/2006, 24 Jan. 2008 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwwg/36185706en.pdf>. 5. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the Clinical Investigation of Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg) (CPMP/388/95 rev 1). June 2000. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwwg/038895en.pdf>. 6. Cherin, P., Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *Biodrugs* 2010; 24 (4):211-223. 7. Debes, A., Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin octagam®: a 10-year prospective observational study, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 Sep;16(9):1038-47

119002, Москва
Денежный пер., д.11, стр.1
Тел.: +7 (495) 785 45 55
Факс: +7 (495) 785 45 58
www.octapharma.com
www.octapharmaru.com

octapharma

За безопасное и оптимальное использование плазмы и протеинов

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения Октагам® 10%, одобренной в РФ. Компания Октафарма не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Регистрационный номер ЛП-000300



Интракраниальный атеросклероз: диагностика, клинические проявления, терапия

А.Н. Сергеева, Д.В. Сергеев, М.А. Пирадов

Адрес для переписки: Дмитрий Владимирович Сергеев, dimcuslongus@mail.ru

Атеросклероз интракраниальных артерий является существенным фактором развития острого нарушения мозгового кровообращения. В статье рассматриваются патофизиологические аспекты, клинические проявления, методы диагностики, лечения и профилактики атеросклероза интракраниальных артерий. Отмечается, что дальнейший прогресс в изучении данной проблемы связан с новыми методиками визуализации сосудов и атеросклеротической бляшки и поиском индивидуальных подходов к лечению, включая определение показаний к эндоваскулярным вмешательствам.

Ключевые слова: интракраниальный атеросклероз, острое нарушение мозгового кровообращения, эндоваскулярное вмешательство

Введение

Атеросклероз интракраниальных артерий является одной из наиболее частых причин инсульта во всем мире. По данным эпидемиологических исследований, развитие острого нарушения мозгового кровообращения на фоне этой патологии зависит от расы. У европеоидов симптомный интракраниальный атеросклероз (то есть поражение артерий, вызвавшее транзиторную ишемическую атаку или инсульт) встречается в 10% случаев, тогда как у представителей негроидной и азиатской расы

этот показатель достигает 30 и 50% соответственно [1–6]. Такое различие обусловлено генетической предрасположенностью к развитию заболевания, а также различиями в образе жизни и типичных факторах риска [2]. Частота асимптомного атеросклероза достигает 54% случаев у азиатов и 12% среди представителей других рас [2, 7–9]. Как правило, выраженный асимптомный атеросклероз внутричерепных артерий сочетается с другими сосудистыми факторами риска, которые обычно и служат основанием для обследования

таких пациентов. С поражением внутричерепных артерий ассоциирована высокая частота повторного острого нарушения мозгового кровообращения – по данным исследования WASID, до 19% в течение ближайших двух лет [10]. На частоту повторного инсульта влияют также морфологические характеристики, в частности стеноз > 70%, женский пол и время, прошедшее с момента предыдущего ишемического эпизода (менее 17 дней).

Патофизиологические аспекты атеросклероза интракраниальных артерий

К непосредственным причинам развития инсульта при атеросклерозе интракраниальных артерий относятся:

- гипоперфузия ткани мозга с инфарктом в зонах смежного кровоснабжения, связанная с декомпенсацией процессов ауторегуляции мозгового кровотока, особенно в условиях нарушения системной гемодинамики;
- артерио-артериальная эмболия, следствием которой, как правило, является инфаркт клиновидной формы;



- наличие атеросклеротической бляшки в устье малой перфорирующей артерии, что приводит к формированию небольших инфарктов.

Высокая частота повторных инфарктов, как правило, обусловлена именно нарушением ауторегуляции мозгового кровотока в условиях выраженного стеноза [11]. Зная механизм развития первого инсульта, можно прогнозировать механизм повторного нарушения: так, у пациентов с небольшими инфарктами вследствие окклюзии малой артерии повторный инсульт, как правило, развивается по другому типу и локализуется дистальнее пораженной артерии [12]. Чаще всего атеросклеротическое поражение локализуется в средней мозговой артерии (до 27% [13]) и внутренней сонной артерии (каменистой, кавернозной и супраклиноидной части), реже в основной артерии и интракраниальном сегменте позвоночной артерии [10, 14].

Считается, что даже субстенотизирующее поражение артерий может стать причиной острого нарушения мозгового кровообращения по аналогии с атеросклеротическими изменениями коронарных артерий, которые могут вызывать инфаркт миокарда на фоне относительно нетяжелого стеноза. Эта угроза связана с воспалительными процессами, которые происходят во время возникновения, прогрессирования и повреждения бляшки и приводят к разрыву покрышки бляшки и формированию тромбоза и инфаркта.

Диагностика

Для диагностики атеросклероза интракраниальных артерий используются ультразвуковые методы (транскраниальная доплерография), магнитно-резонансная (МР), компьютерная томографическая (КТ) (рис. 1 и 2) и цифровая субтракционная ангиографии (таблица). Последний метод считается золотым стандартом диагностики [15], поскольку позволяет точно определить степень стеноза артерии. Вместе с тем цифровая

субтракционная ангиография – это инвазивное вмешательство, которое предполагает введение контрастного вещества. Кроме того, метод сопряжен с развитием переходящего и стойкого неврологического дефицита, частота которого может достигать 1,8 и 0,6% соответственно [16].

В отношении точности более безопасных и доступных неинвазивных методов однозначные данные отсутствуют. Так, при МР-ангиографии визуализация просвета сосуда зависит от тока крови в нем, при этом истинная выраженность поражения сосуда может искажаться в случае критического стеноза с очень низким кровотоком (он может выглядеть как окклюзия) и при стенозах большой степени с высокой скоростью кровотока.

Считается, что транскраниальная доплерография и МР-ангиография могут использоваться в качестве скрининга для исключения поражения интракраниальных артерий, но они недостаточно надежны для подтверждения наличия стеноза и определения степени его выраженности [17]. В то же время транскраниальная доплерография дает дополнительную информацию, с помощью которой можно оценить кровоток по коллатеральным сосудам и определить цереброваскулярную реактивность.

КТ-ангиография превосходит МР-ангиографию по точности диагностики [18, 19] и обладает наивысшей после прямой ангиографии чувствительностью и специфичностью выявления стеноза > 50% [20]. Кроме того, КТ- или МР-ангиография могут быть дополнены методиками оценки мозгового кровотока – перфузионной компьютерной или магнитно-резонансной томографией. Как правило, последние входят в стандартный протокол исследования и позволяют выявить зоны гипоперфузии, возникающие в условиях длительно существующего стеноза и не проявляющиеся клинически.

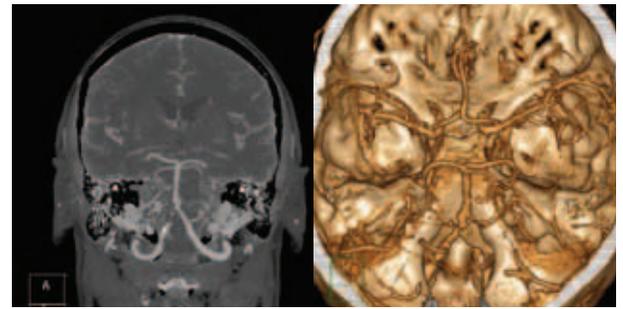


Рис. 1. Компьютерная томографическая ангиография интракраниальных артерий: окклюзия правой позвоночной артерии на интракраниальном уровне (MIP- и 3D-изображения)

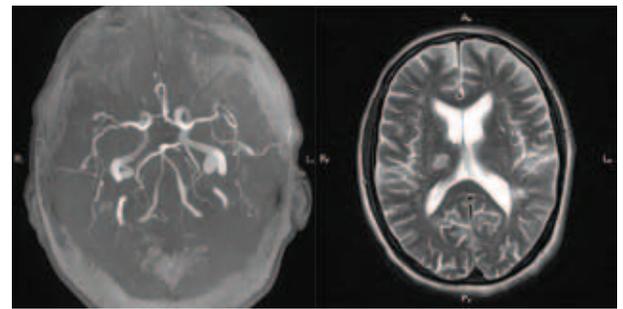


Рис. 2. Магнитно-резонансная ангиография и магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме T2 (магнитно-резонансный томограф с напряженностью магнитного поля 3T): стеноз левой задней мозговой артерии в сегменте P1 (слева) и ишемические очаги в обоих полушариях большого мозга, в том числе в бассейне левой задней мозговой артерии (справа)

Классический подход к диагностике, направленный только на установление степени сужения артерии, обладает рядом недостатков – в частности, невозможно установить гистологическое строение и, следовательно, степень «нестабильности» атеросклеротической бляшки, а также дифференцировать атеросклеротический стеноз от сужения просвета артерии, вызванного другими причинами.

В настоящее время особое значение приобретают новые технологии визуализации, такие как магнитно-резонансная томография высокого разрешения и внутрисосудистое ультразвуковое исследование – методики, благодаря которым можно изучить саму атеросклеротическую бляшку. Это особенно важно на ранних стадиях атеросклеро-



Таблица. Преимущества и недостатки методов визуализации при интракраниальном атеросклерозе

| Метод диагностики | Преимущества | Недостатки |
|--|--|---|
| Цифровая субтракционная ангиография | Точная оценка | Инвазивный метод Не дает сведений о характеристиках бляшки |
| Транскраниальная доплерография | Неинвазивный метод Высокая доступность Оценивает направление и скорость кровотока Оценивает коллатерали Возможна оценка реактивности сосудов | Не дает сведений о характеристиках бляшки Операторозависимый метод Возможность проведения исследования зависит от наличия ультразвуковых «окон» |
| Компьютерная томографическая ангиография | Неинвазивный метод Дает количественную оценку степени стеноза Высокая доступность | Не дает сведений о характеристиках бляшки Связан с воздействием ионизирующего излучения и введением контрастного вещества |
| Магнитно-резонансная ангиография | Неинвазивный метод | Не дает сведений о характеристиках бляшки Недостаточная точность |
| МР-ангиография высокого разрешения (3T) | Неинвазивный метод Позволяет оценить характеристики и состав бляшки | Низкая доступность Сложность валидирования выявленных изменений |
| Внутрисосудистое ультразвуковое исследование | Позволяет оценить характеристики и состав бляшки | Инвазивный метод Возможны проблемы с проведением датчика по извитым сосудам |

тического процесса, когда просвет сосуда еще не сужен вследствие ремоделирования. Так, магнитно-резонансная томография, выполненная на аппарате с напряженностью магнитного поля 3T, дает возможность непосредственно визуализировать тромб, кровоизлияние в бляшку и определить состав бляшки, то есть оценить активность бляшки [21].

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование также позволяет выявить кровоизлияние в бляшку, установить ее состав и протяженность. Это может повлиять на определение риска и, следовательно, на выбор тактики лечения.

Таким образом, новые методы исследования особенно важны при обследовании пациентов с инсультом и нестенозирующим повреждением интракраниальных артерий, когда причиной инфаркта может быть повреждение бляшки, не выявляемое с помощью классических методов визуализации [22].

Клинические проявления

К наиболее серьезным клиническим проявлениям атеросклероза интракраниальных артерий относятся транзиторная ишемическая атака и ишемический инсульт, симптомы которых соответствуют локализации поражения. Для стеноза средней мозговой артерии, как правило, характерны лакунарные инфаркты и ишемия в зоне смежного кровоснабжения. Стеноз внутренней сонной артерии сопровождается развитием более обширных очагов и вовлечением серого вещества. Неврологический дефицит в этом случае оказывается более выраженным, чем при стенозе средней мозговой артерии [23].

Помимо двигательных и чувствительных нарушений в случае поражения серого вещества, таламуса или хвостатого ядра у пациентов могут отмечаться когнитивные расстройства. Когнитивные нарушения могут также развиваться и в отсутствие инфарктов вслед-

ствие снижения церебральной перфузии и связанных с этим изменений белого вещества мозга. Наконец, возможно асимптомное течение атеросклеротического процесса. Клиническая симптоматика наблюдается при наличии ряда факторов, среди которых необходимо отметить степень стеноза и строение коллатеральных сосудов [24]. Симптомами обычно сопровождается поражение средней мозговой артерии, основной артерии и интракраниальной части позвоночной артерии, тогда как изменения передней и задней мозговых артерий чаще всего протекают асимптомно [25].

Атеросклероз интракраниальных артерий может прогрессировать, стабилизироваться или регрессировать [26]. Принято считать, что у асимптомных пациентов исход заболевания более благоприятен. Так, при анализе данных исследования TOSS-2 прогрессирование поражения наблюдалось в 13% случаев у пациентов с симптом-



ным атеросклерозом и лишь в 6% случаев при асимптомном стенозе [27]. По результатам обследования 102 пациентов со значимым стенозом или окклюзией средней мозговой артерии риск инсульта у пациентов с симптомным поражением составлял 12,5% в год и лишь 2,8% в год у асимптомных больных [28]. При асимптомной бляшке средней мозговой артерии можно прогнозировать относительно благоприятный исход: такие бляшки часто бывают кальцинированными и, следовательно, не отличаются высоким риском эмболии [29]. В ряде исследований были выявлены различия между локализацией стеноза и течением заболевания [30]. Очевидно, прогноз заболевания при окклюзии основной артерии хуже, чем при окклюзии внутренней сонной или средней мозговой артерии [31].

Профилактика и лечение

Основной целью лечения у пациентов с симптомным атеросклерозом интракраниальных артерий является предотвращение повторного острого нарушения мозгового кровообращения. С этой целью проводятся следующие мероприятия:

- контроль артериального давления (систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст. значительно повышает риск инсульта в соответствующем артериальном бассейне);
- устранение дислипидемии (общий холестерин $\leq 5,1$ ммоль/л и липопротеины низкой плотности $\leq 1,8$ ммоль/л);
- агрессивная коррекция других факторов риска (нормализация массы тела, увеличение физической активности, отказ от курения, поддержание нормогликемии) в соответствии с рекомендациями по вторичной профилактике инсульта [32];
- антитромботическая терапия.

Предпочтение отдается монотерапии антиагрегантами. В то же время имеются данные, что для предотвращения повторного инсульта в ранние сроки после первого сосудистого эпизода больший

эффект демонстрирует двойная антиагрегантная терапия. В исследовании SAMMPRIS у пациентов, получавших аспирин и клопидогрел в течение 90 дней с последующей терапией только аспирином в сочетании с интенсивной коррекцией факторов риска, частота повторного инсульта в первые 30 дней составила 5,8% [33].

Основываясь на результатах наиболее крупных исследований, монотерапию аспирином в дозе 325 мг/сут в сочетании с интенсивной коррекцией факторов риска можно рекомендовать пациентам с умеренным стенозом ($< 70\%$) крупной интракраниальной артерии или пациентам с транзиторной ишемической атакой/ишемическим инсультом давностью более 30 дней независимо от степени стеноза. У пациентов с недавним (< 30 дней) ишемическим эпизодом и тяжелым стенозом (70–99%) предпочтительна двойная антиагрегантная терапия: клопидогрел 75 мг/сут и аспирин 325 мг/сут в течение 90 дней. Медикаментозное лечение также должно сочетаться с интенсивной коррекцией факторов риска [34]. Затем клопидогрел следует отменить при отсутствии других показаний к его применению и перейти на монотерапию аспирином в дозе 325 мг/сут. Более длительное лечение двумя антиагрегантными препаратами нецелесообразно в связи с увеличением риска геморрагических осложнений.

В течение многих лет предпринимались попытки хирургического лечения атеросклеротического стеноза интракраниальных артерий и его последствий. Наиболее ранней и самой изученной операцией является наложение экстраинтракраниального анастомоза, однако результаты проведенных в 1980-х гг. и в 2011 г. исследований не подтвердили ее эффективность и в настоящее время эта операция не имеет широкого распространения [35].

На сегодняшний день применяются такие методики хирургического лечения интракраниального атеросклероза, как эндоваскуляр-

ные вмешательства с использованием баллонной ангиопластики, баллонной ангиопластики со стентированием и с установкой саморасправляющихся стентов. Последние характеризуются высокой частотой технического успеха и относительным удобством установки, поскольку не требуют использования баллона и могут быть доставлены в сложные для прохождения участки артериального русла. Однако в крупном рандомизированном исследовании SAMMPRIS эндоваскулярное вмешательство оказалось менее безопасным и эффективным, чем медикаментозное лечение [33]. В результате ни один эндоваскулярный метод не был одобрен в качестве предпочтительного вмешательства. Возможными показаниями к проведению эндоваскулярной операции у 70–99% пациентов с атеросклерозом могут быть симптомы вследствие нарушений системной гемодинамики, а также плохое развитие коллатералей и рецидивирующие острые нарушения мозгового кровообращения, несмотря на агрессивное медикаментозное лечение и коррекцию факторов риска [35].

У пациентов с асимптомным атеросклерозом интракраниальных артерий целесообразно проведение первичной профилактики церебральной ишемии с учетом выявленных факторов риска. Принимая во внимание возможность прогрессирования атеросклеротического поражения, целесообразно отслеживать состояние артерий с интервалом около двух лет [36].

Развитие стеноза интракраниальных артерий сопровождается нарушением ауторегуляции мозгового кровотока и формированием зон со сниженной перфузией, поэтому таким пациентам уместно назначать препараты, обладающие нейротрофическим, метаболическим и антигипоксическим эффектом. Примером может служить Актовегин – всесторонне изученный препарат с плейотропным эффектом и благоприятным профилем безопасности.

Неврология



В ряде зарубежных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показана эффективность Актовегина у пожилых пациентов с признаками легкой и умеренной деменции различного генеза, в том числе и сосудистого [37]. Его применение сопровождалось улучшением поведенческих характеристик и результатов нейропсихологических тестов. Обширный опыт российских исследователей подтверждает эффективность препарата у пациентов с хронической ишемией головного мозга, сопровождающейся когнитивными расстройствами [38]. Актовегин позитивно влиял не только на показатели памяти и внимания, но также улучшал психоэмоциональный статус пациен-

тов – уменьшал выраженность депрессивных, астенических симптомов, улучшал сон и общее самочувствие [39, 40].

Доказанный эндотелиопротективный эффект Актовегина и позитивное влияние на микроциркуляцию, вероятно, дают дополнительные терапевтические преимущества у пациентов с когнитивными расстройствами, возникшими вследствие хронической церебральной ишемии, сопровождающейся тканевой гипоксией, микро- и макрососудистым повреждением [41].

Таким образом, включение Актовегина в схему лечения пациентов с интракраниальным атеросклерозом наряду с мерами по профилактике сосудистых событий может способствовать

нивелированию проявлений недостаточности мозгового кровообращения и улучшению самочувствия таких пациентов.

Заключение

Атеросклероз интракраниальных артерий – существенный фактор развития острого нарушения мозгового кровообращения, требующий особого подхода к диагностике и лечению. Дальнейший прогресс в изучении проблемы диагностики и лечения атеросклероза интракраниальных артерий связан с новыми методиками визуализации сосудов и атеросклеротической бляшки и поиском индивидуальных подходов к лечению, включая определение показаний к эндоваскулярным вмешательствам. *

Литература

- Gorelick P.B., Wong K.S., Bae H.J. et al. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier // *Stroke*. 2008. Vol. 39. № 8. P. 2396–2399.
- Sacco R.L., Kargman D.E., Gu Q. et al. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study // *Stroke*. 1995. Vol. 26. № 1. P. 14–20.
- Qureshi A.I., Safdar K., Patel M. et al. Stroke in young black patients. Risk factors, subtypes, and prognosis // *Stroke*. 1995. Vol. 26. № 11. P. 1995–1998.
- Weisberg L.A. Clinical characteristics of transient ischemic attacks in black patients // *Neurology*. 1991. Vol. 41. № 9. P. 1410–1414.
- Wityk R.J., Lehman D., Klag M. et al. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis // *Stroke*. 1996. Vol. 27. № 11. P. 1974–1980.
- Wong L.K. Global burden of intracranial atherosclerosis // *Int. J. Stroke*. 2006. Vol. 1. № 3. P. 158–159.
- Arenillas J.F., Molina C.A., Chacón P. et al. High lipoprotein (a), diabetes, and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis // *Neurology*. 2004. Vol. 63. № 1. P. 27–32.
- Wong K.S., Huang Y.N., Gao S. et al. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke // *Neurology*. 1998. Vol. 50. № 3. P. 812–813.
- De Silva D.A., Woon F.P., Lee M.P. et al. South Asian patients with ischemic stroke: intracranial large arteries are the predominant site of disease // *Stroke*. 2007. Vol. 38. № 9. P. 2592–2594.
- Chimowitz M.I., Lynn M.J., Howlett-Smith H. et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis // *N. Engl. J. Med*. 2005. Vol. 352. № 13. P. 1305–1316.
- Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 2009.
- Khan A., Kasner S.E., Lynn M.J. et al. Risk factors and outcome of patients with symptomatic intracranial stenosis presenting with lacunar stroke // *Stroke*. 2012. Vol. 43. № 5. P. 1230–1233.
- Sánchez-Sánchez C., Egido J.A., González-Gutiérrez J.L. et al. Stroke and intracranial stenosis: clinical profile in a series of 134 patients in Spain // *Rev. Neurol*. 2004. Vol. 39. № 4. P. 305–311.
- Mazighi M., Labreuche J., Gongora-Rivera F. et al. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke // *Stroke*. 2008. Vol. 39. № 4. P. 1142–1147.
- Samuels O.B., Joseph G.J., Lynn M.J. et al. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis // *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2000. Vol. 21. № 4. P. 643–646.
- Willinsky R.A., Taylor S.M., TerBrugge K. et al. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature // *Radiology*. 2003. Vol. 227. № 2. P. 522–528.
- Feldmann E., Wilterdink J.L., Kosinski A. et al. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial // *Neurology*. 2007. Vol. 68. № 24. P. 2099–2106.
- Bash S., Villablanca J.P., Jahan R. et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography // *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2005. Vol. 26. № 5. P. 1012–1021.
- Давыденко И.С., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н. и др. Проспективное сравнение компьютерно-томографической ангиографии, магнитно-резонансной ангиографии и дигитальной субтракционной ангиографии для определения степени гемодинамически



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008.
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, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. 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, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **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 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.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1.
Телефон +7 (495) 933 55 11, факс +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru



- значимых стенозов внутренних сонных артерий // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008. № 3. С. 19–24.
20. Nguyen-Huynh M.N., Wintermark M., English J. et al. How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? // *Stroke*. 2008. Vol. 39. № 4. P. 1184–1188.
 21. Turan T.N., Bonilha L., Morgan P.S. et al. Intraplaque hemorrhage in symptomatic intracranial atherosclerotic disease // *J. Neuroimaging*. 2011. Vol. 21. № 2. P. 159–161.
 22. Klein I.F., Lavallée P.C., Mazighi M. et al. Basilar artery atherosclerotic plaques in paramedian and lacunar pontine infarctions: a high-resolution MRI study // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 7. P. 1405–1409.
 23. Lee P.H., Oh S.H., Bang O.Y. et al. Infarct patterns in atherosclerotic middle cerebral artery versus internal carotid artery disease // *Neurology*. 2004. Vol. 62. № 8. P. 1291–1296.
 24. Carvalho M., Oliveira A., Azevedo E. et al. Intracranial arterial stenosis // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014. Vol. 23. № 4. P. 599–609.
 25. Wityk R.J., Lehman D., Klag M. et al. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis // *Stroke*. 1996. Vol. 27. № 11. P. 1974–1980.
 26. Pu Y., Dou X., Liu L. Natural history of intracranial atherosclerotic disease // *Front. Neurol.* 2014. Vol. 5. P. 125.
 27. Kim J.B., Hong K.S., Cho Y.J. et al. Predictors of symptomatic and asymptomatic intracranial atherosclerosis: what is different and why? // *J. Atheroscler. Thromb.* 2014. Vol. 21. № 6. P. 605–617.
 28. Kern R., Steinke W., Daffertshofer M. et al. Stroke recurrences in patients with symptomatic vs asymptomatic middle cerebral artery disease // *Neurology*. 2005. Vol. 65. № 6. P. 859–864.
 29. Ni J., Yao M., Gao S. et al. Stroke risk and prognostic factors of asymptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis // *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 301. № 1–2. P. 63–65.
 30. Komotar R.J., Kellner C.P., Raper D.M. et al. Update on the natural history of intracranial atherosclerotic disease: a critical review // *World J. Radiol.* 2010. Vol. 2. № 5. P. 166–171.
 31. Weimar C., Goertler M., Harms L. et al. Distribution and outcome of symptomatic stenoses and occlusions in patients with acute cerebral ischemia // *Arch. Neurol.* 2006. Vol. 63. № 9. P. 1287–1291.
 32. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
 33. Derdeyn C.P., Chimowitz M.I., Lynn M.J. et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial // *Lancet*. 2014. Vol. 383. № 9914. P. 333–341.
 34. Holmstedt C.A., Turan T.N., Chimowitz M.I. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment // *Lancet Neurol.* 2013. Vol. 12. № 11. P. 1106–1114.
 35. Teleb M.S., Asif K., Castonguay A.C. et al. Endovascular management of intracranial atherosclerosis // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2014. Vol. 25. № 3. P. 593–605.
 36. Akins P.T., Pilgram T.K., Cross D.T. 3rd et al. Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography // *Stroke*. 1998. Vol. 29. № 2. P. 433–438.
 37. Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit primär degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt Demenz // *Z. Geriatrie*. 1992. Vol. 5. P. 46–55.
 38. Михайлова Н.М., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б. и др. Эффективность лечения Актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013. № 7. С. 69–76.
 39. Остроумова О.Д., Галеева Н.Ю., Первичко Е.И. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных гипертонической болезнью // *Медицинский алфавит. Больница – все для ЛПУ*. 2012. № 4. С. 22–26.
 40. Чуканова Е.И. Актовегин в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией // *Фарматека*. 2005. № 17. С. 71–76.
 41. Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом // *Неврологический вестник*. 2008. № 5. С. 39–43.

Intracranial Atherosclerosis: Diagnostics, Clinical Manifestations, Therapy

A.N. Sergeeva, D.V. Sergeev, M.A. Piradov

Research Center of Neurology

Contact person: Dmitry Vladimirovich Sergeev, dimcuslongus@mail.ru

Atherosclerosis of intracranial arteries is a crucial factor in development of acute cerebrovascular accident requiring. Here, we discuss pathophysiological aspects, clinical manifestations, diagnostics tools, treatment and prophylaxis of atherosclerosis of intracranial arteries. It is noted that further progress will be associated with novel techniques for visualizing blood vessels and atherosclerotic plaques as well as search for approaches to individualized treatment including description of indications for endovascular interventions.

Key words: intracranial atherosclerosis, acute cerebrovascular accident, endovascular intervention



Издательский дом
«АВВ-пресс»

Издательский дом «АВВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, журналов и газет, а также создании сайтов для медицинского сообщества.

ЖУРНАЛ «НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ»



Официальное издание
Региональной общественной
организации «Общество
специалистов по нервно-
мышечным болезням»
(ОНМБ).

Ежеквартальный цветной
научно-практический
рецензируемый журнал.

Основан в 2011 г.
Тираж: 7 500 экз.

В журнале вы найдете самую
передовую информацию:

- о последних достижениях в неврологии
- об опыте ведущих специалистов
- о современных методах диагностики и лечения нервно-мышечных заболеваний

- Участвуйте в клинических разборах и дискуссиях!
- Экономьте свое время!
- Делитесь своим опытом с коллегами!
- Получайте только проверенную информацию!

БУДЬТЕ С НАМИ! БУДЬТЕ В КУРСЕ!

На наши издания можно подписаться или приобрести по адресу:
г. Москва, Каширское ш., д.24, стр. 15, тел. 8 (499) 929-96-19, abv@abvpress.ru
Более подробную информацию вы можете получить здесь:
www.abvpress.ru, www.neuromuscular.ru

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2015 ГОД

Первое полугодие

4 февраля: VI научно-практическая конференция

**«Грипп и другие респираторные инфекции: профилактика, диагностика и лечение»
с симпозиумом «Бронхолегочные осложнения гриппа и ОРВИ»**

Санкт-Петербург, отель «SOKOS HOTEL OLYMPIA GARDEN», м. «Технологический институт», Батайский пер., 3А

12 февраля: VI научно-практическая конференция **«Заболевания шейки матки»**

Санкт-Петербург, ЛОКБ, конференц-зал, пр. Луначарского, 45–49, м. «Озерки»

4 марта: VI научно-практическая конференция **«Рациональная фармакотерапия
в практике терапевта» с симпозиумом «Болезни органов дыхания»**

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

25 марта: II научно-практическая конференция **«Традиции и достижения Российской педиатрии»**

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова (ст. метро «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

15 апреля: VII научно-практическая конференция **«Актуальные вопросы неврологии»
с симпозиумом «Заболевания пожилого возраста»**

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

22 апреля: II междисциплинарная научно-практическая конференция

**«Рациональная фармакотерапия инфекционных заболеваний»
с симпозиумом «Профилактика и лечение клещевого энцефалита»**

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

18–19 мая: VIII междисциплинарная научно-практическая конференция:

**«Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика
и терапия» с сателлитными симпозиумами «Заболевания шейки матки и их лечение»
и «Мужское здоровье», Всероссийская научно-практическая конференция**

«Герпесвирусные инфекции. Проблемы и перспективы терапии»

Санкт-Петербург, ПетроКонгресс, Лодейнопольская ул., д. 5, м. «Чкаловская»

Второе полугодие

16 сентября: IX научно-практическая конференция **«Грипп и другие воздушно-капельные
инфекции» с симпозиумами «Современные стандарты профилактики
и лечения гриппа и ОРВИ» и «Новости вакцинопрофилактики»**

Санкт-Петербург, отель «SOKOS HOTEL OLYMPIA GARDEN», м. «Технологический институт», Батайский пер., 3А

23–24 сентября: 5-я научно-практическая конференция

«Современные проблемы детской гастроэнтерологии. Апостоловские чтения»

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

30 сентября: VII научно-практическая конференция

**«Актуальные вопросы внутренних болезней (кардиология, пульмонология, гастроэнтерология,
эндокринология и др.) по материалам международных конгрессов 2015 года»**

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

28 октября: VI научно-практическая конференция

«Рациональная фармакотерапия в педиатрии» с симпозиумом

«Успехи в лечении заболеваний органов дыхания у детей»

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

11 ноября: III научно-практическая конференция

**«Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ в Северо-Западном Федеральном Округе»
с круглым столом «Лечение хронических вирусных гепатитов»**

25 ноября: X междисциплинарная научно-практическая конференция

**«Актуальные вопросы урологии и гинекологии» (инфекции, доброкачественные
и злокачественные новообразования, мочекаменная болезнь и др.)**

Санкт-Петербург, ПетроКонгресс, Лодейнопольская ул., д. 5, м. «Чкаловская»

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

(812) 274-08-62, 327-76-22

EXPO@DISCOVERYMED.RU

WWW.TERRAMEDICA.SPB.RU



XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля 2015 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению основных заболеваний человека
- Проблемы морали и этики современного медицинского сообщества. Врачебные ошибки
- Медицина в XXI в. – превентивная, предсказательная, персонализированная. Формирование здорового образа жизни
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии в непрерывном профессиональном образовании
- Современные подходы и инновационные технологии в профилактике, диагностике и лечении неинфекционных заболеваний. Взгляды врачей разных специальностей
- Клинические рекомендации научно-практических медицинских обществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека
- Диспансеризация. Внедрение высокотехнологичных диагностических мобильных систем в практику здравоохранения
- Редкие болезни. Организация медицинской помощи, лекарственного обеспечения и социальной поддержки пациентов
- Рациональное использование современных лекарственных средств в условиях поликлиники. Формулярная система, основанная на принципах доказательной медицины
- Совершенствование скорой и неотложной медицинской помощи
- Медицина катастроф. Актуальные вопросы
- Междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья молодежи
- Высокотехнологическая медицинская помощь в педиатрической практике

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология (тромбозы и антитромботическая терапия)
- Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- Кардиология (артериальная гипертония)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Гастроэнтерология
- Педиатрия (кардиология)
- Гематология (клиническая гемостазиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Эндокринология
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (XVI выпуск)

| ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ | Срок |
|---|---------------|
| Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр. | до 26.12.2014 |
| Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию | до 15.12.2014 |
| Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов | до 19.01.2015 |
| Регистрационные карты (приложение 4) | до 25.03.2015 |
| Заявки на участие в выставке (приложение 6) | до 07.03.2015 |

КОНТАКТЫ

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь); тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама). E-mail: publish@medlife.ru (тезисы); reg@medlife.ru (конкурсные работы); kongress-omo@mail.ru (регистрационные карты); trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе); stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке); secretariat@medlife.ru (выставление счетов). **Официальный сайт конгресса:** <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52, секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



НЕ СТОИТ БОЛЬШЕ ЖДАТЬ!

снижение на

↓ **61%**

относительного риска развития обострений рассеянного склероза в год по сравнению с интерфероном бета-1а в/м¹

Краткое описание ГИЛЕНИЯ®

Лекарственная форма. Финголимод. Капсулы 0,5мг. **Показания.** Ремиттирующий рассеянный склероз (РС) – для уменьшения частоты клинических обострений болезни и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности. **Дозы и способ применения.** Одна капсула 0,5мг внутрь 1 раз в сутки. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушениями функции почек, у больных с легкими и умеренными нарушениями функции печени. **Противопоказания:** Выявленный иммунодефицитный синдром. Повышенный риск оппортунистических инфекций, в том числе у иммунокомпрометированных пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию в настоящее время или в прошлом. Активные фазы тяжелых инфекций, хронических инфекций (гепатиты, туберкулез). Выявленные злокачественные новообразования в активной фазе, за исключением базально-клеточной карциномы. Тяжелые поражения печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Эффективность и безопасность применения препарата Гиления® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Эффективность и безопасность применения препарата Гиления® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. **Предосторожности.** Необходимо проводить ЭКГ исследование перед приемом первой дозы препарата и в конце 6-часового периода наблюдения после приема первой дозы. Необходимо измерять АД и ЧСС каждый час в течение 6-часового периода наблюдения. При возобновлении терапии препаратом после перерыва более 2 недель после первого месяца лечения необходимо проведение мониторинга сердечно-сосудистой деятельности, как после приема первой дозы. В течение первых 2 недель терапии после перерыва в 1 день и более рекомендовано проводить процедуры, характерные для первой дозы. Если перерыв в терапии составил более 7 дней, то подобные процедуры рекомендованы в течение 3-4 недель после возобновления терапии. В случае возникновения симптомов брадикардии или атриовентрикулярной блокады 2 степени и выше или если через 6 часов после окончания введения препарата ЧСС соответствует самому низкому значению в течение всего периода наблюдения или ЧСС <45 ударов в минуту, то пациент должен находиться под тщательным наблюдением, пока симптомы не исчезнут или не будут устранены надлежащими мерами. Следует обеспечить мониторинг в течение ночи если через 6 часов после окончания введения препарата интервал QTc>500мс. Пациенту, которому требуется дополнительное медикаментозное вмешательство после введения первой дозы, показан мониторинг до следующего утра. После приема второй дозы препарата стратегия контроля состояния может быть такой, как описано выше. Препарат Гиления® не должен применяться у пациентов с атрио-вентрикулярной блокадой второй и выше степени, у пациентов с синдромом слабости синусового узла, сино-атриальной блокадой из-за риска развития угрожающих жизни нарушений сердечного ритма. Препарат Гиления® также не рекомендован к применению у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда или остановкой сердца в анамнезе, а также у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, цереbroваскулярными заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией, тяжелым нелеченым синдромом апноэ во сне, так как выраженная брадикардия опасна для таких пациентов. Поскольку применение препарата Гиления® приводит к снижению частоты сердечных сокращений и, таким образом, к удлинению интервала QT, препарат Гиления® не следует применять у пациентов с существенным удлинением интервала QT (QTc >470мс (женщины) или >450мс (мужчины)). При необходимости применения препарата у данной категории пациентов необходима консультация кардиолога перед началом терапии для выбора оптимального мониторинга сердечной деятельности возможно до утра следующего дня. Не рекомендовано применять препарат Гиления® у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, кальциевые блокаторы, снижающие ЧСС, а также другие средства, снижающие ЧСС. У таких пациентов перед назначением препарата Гиления® необходима консультация кардиолога и требуется подобрать терапию, не снижающую ЧСС. При отсутствии такой возможности необходим тщательный мониторинг. После приема первой дозы, уменьшение частоты сердечных сокращений начинается в течение часа с максимальным снижением через 6 часов. Сердечный ритм возвращается к исходному уровню спустя

1 месяц регулярного приема препарата. Учитывая возможность дополнительного угнетающего влияния на иммунную систему, следует соблюдать осторожность при применении финголимода вместе с противоопухолевыми средствами, иммунодепрессантами (в т.ч. глюкокортикостероидами) или иммуномодуляторами. Продолжительность лечения глюкокортикостероидами и их дозу при одновременном применении с финголимодом следует корректировать, основываясь на клинических данных. При применении препарата Гиления® возможно применение краткосрочных курсов глюкокортикостероидов (5 дней). Пациенты, не имеющих в анамнезе документально подтвержденных данных о перенесенной ветряной оспе или вакцинации против Varicella zoster (VZV), до начала терапии обследуются для выявления антител к VZV. При отсутствии антител вакцинация проводится за 1 месяц до начала терапии во избежание поствакцинальных осложнений. На фоне терапии и 2 месяца после ее окончания отмечается снижение числа лимфоцитов, что приводит к повышению риска развития инфекций. Необходимо соблюдать предосторожность у пациентов >65 лет (опыт применения ограничен). Требуется особое наблюдение за пациентами с развившимися симптомами инфекционного заболевания, при необходимости следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии. Для возобновления терапии оценивается соотношение «польза/риск». На фоне терапии препаратом Гиления® возможно развитие отека макулы, особенно у пациентов с наличием увеита в анамнезе и сопутствующим сахарным диабетом. Рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до лечения, в первые 3-4 месяца, затем регулярно у пациентов из группы риска. В случае развития отека макулы лечение препаратом следует прекратить. С осторожностью используется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. При развитии выраженного поражения печени терапия прекращается. Необходимо соблюдать осторожность при переводе пациента с натализумаба на финголимод из-за длительного периода полувыведения натализумаба. **Взаимодействие.** Не рекомендуется совместное применение препарата Гиления® с антиаритмическими препаратами Ia класса (например, хинидин, прокаинамид) или III класса (например, амиодарон, соталол). Не рекомендуется начинать терапию финголимодом на фоне лечения кальциевыми блокаторами, снижающими сердечный ритм (верапамил, дилтиазем, ивабрадин и др.), а также другими препаратами, способствующими снижению ЧСС (например, дигоксином). С осторожностью использовать с противоопухолевыми, иммуносупрессивными или иммуномодулирующими во время и спустя 2 месяца после окончания терапии. С осторожностью при смене терапии у пациентов, ранее получавших лекарственные препараты, подавляющие иммунную систему, такие как натализумаб или митоксантрон. Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами. Во время терапии препаратом, а также в течение 2-х месяцев после прекращения лечения финголимодом вакцинация может быть менее эффективной. **Побочное действие.** Очень часто (>10%): инфекции, вызванные вирусом гриппа, синусит, головная боль, диарея, боль в спине, повышение активности «печеночных» ферментов, кашель. Часто (1-10%): бронхит, опоясывающий лишай, отрубевидный лишай, грибовая инфекция, брадикардия, головокружение, мигрень, астеня, экзема, кожный зуд, увеличение концентрации триглицеридов в плазме крови, одышка, нечеткость зрения, повышение артериального давления, лейкопения, лимфопения. Нечасто (<1%): пневмония, макулярный отек. Редко (0,01-0,1%): синдром обратимой задней энцефалопатии. **Пост-маркетинговые наблюдения:** изолированные случаи полной АВ-блокады, спонтанно разрешающейся, наблюдались в течение 6 часов после приема препарата. **Форма выпуска.** Капсулы 0,5 мг, по 7 или 14 капсул в блистер из ПВХ/ПВХ. По 2 или 7 блистеров по 14 капсул (календарная упаковка); по 1 блистеру по 7 капсул (перфорированный блистер) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ / NOVARTIS PHARMA AG, SWITZERLAND, MANUFACTURED BY NOVARTIS PHARMA STEIN AG, SWITZERLAND.**

1. E.Havrdova et al. Clinical and magnetic imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies. ECTRIMS 2011, p473. <http://www.postersview.com/ECTRIMS2011/view.php?nu=386>