

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я  
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№

34

ТОМ 17  
2021



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

СПЕЦВЫПУСК



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски и архив журнала

29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

[CHELOVEKILEKARSTVO.RU](http://CHELOVEKILEKARSTVO.RU)

Программа

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru). Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

Эффективная фармакотерапия. 2021.  
Том 17. № 34.  
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

**Научный редактор выпуска  
«Неврология и психиатрия»**  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта  
«Неврология и психиатрия»**  
О. ГОРШКОВА  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2021.  
Volume 17. Issue 34.  
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

**Scientific Editor of the Issue  
‘Neurology and Psychiatry’**  
V.V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager  
‘Neurology and Psychiatry’**  
O. GORSHKOVA  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)  
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)  
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)  
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)  
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
Prof., MD, PhD (Moscow)  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)  
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)  
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)  
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)  
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,  
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,  
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,  
Д.С. ФОМИНА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,  
Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,  
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,  
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,  
D.S. FOMINA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,  
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,  
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,  
А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,  
О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,  
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,  
A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,  
O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** N. FROLOVA, N. RAMOS

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор А.Н. БОЙКО: «Будущее терапии рассеянного склероза за селективной иммунокоррекцией, иммунореконституцией и нейропротекцией» 6

## Обзор

М.В. ПУТИЛИНА  
Вторичная профилактика ишемического инсульта в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19: парадигмы и коллизии 8

## Лекции для врачей

А.Л. ГУСЕВА  
Приступы головокружения: дифференциальная диагностика и подходы к терапии 16

## Медицинский форум

Эволюция парадигмы лечения рассеянного склероза 22

Время диктует: Кайендра – таргетная терапия вторично-прогрессирующего рассеянного склероза 28

Восемь инфузий к свободе 34

Рассеянный склероз под контролем: широкий выбор терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. Инновационные методы лечения 44

Революция в лечении высокоактивного рассеянного склероза: новые возможности 52

Невропатическая боль при болезни Фабри у детей и подростков 60

Невропатическая боль: эволюция представлений о патогенезе и терапии 64

# Contents

## People. Events. Dates

Professor A.N. BOYKO: 'The Future of Multiple Sclerosis Therapy Is Behind Selective Immunocorrection, Immunoreconstitution and Neuroprotection'

## Review

M.V. PUTILINA  
Secondary Prevention of Ischemic Stroke in a Pandemic of the New Coronavirus Infection COVID-19: Paradigms and Collisions

## Clinical Lectures

A.L. GUSEVA  
Vertigo Attacks: Differential Diagnosis and Approaches to Therapy

## Medical Forum

Evolution of the Multiple Sclerosis Treatment Paradigm

Time Dictates: Kajendra – Targeted Therapy for Secondary Progressive Multiple Sclerosis

Eight Infusions to Freedom

Multiple Sclerosis Under Control: a Wide Range of Therapy with Drugs That Change the Course of Multiple Sclerosis. Innovative Methods of Treatment

Revolution in the Treatment of Highly Active Multiple Sclerosis: New Opportunities

Neuropathic Pain in Fabry's Disease in Children and Adolescents

Neuropathic Pain: the Evolution of Ideas About Pathogenesis and Therapy

# КАК ЗАМЕДЛИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РС? УВИДЕТЬ ПЕРЕМЕНЫ РАНЬШЕ



Средний возраст пациентов  
с признаками перехода в ВПРС составил 38 лет<sup>3\*</sup>

**НАЧНИТЕ ДИАЛОГ О ПРОГРЕССИИ.  
ВЫЯВИТЕ РАНЬШЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ  
И КОГНИТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ,  
ЧТОБЫ ЗАМЕДЛИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ<sup>1,2,4</sup>**

**References:** 1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. 2. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263(6):1053-1065. 3. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, et al. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: insights from a 10-year observational study. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158978. doi:10.1371/journal.pone.0158978. 4. Gross HJ, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1349-1357.

\* Из наблюдательного исследования с участием 793 пациентов с РС, из которых 593 получали ПИТРС

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

РС – рассеянный склероз

ВПРС – вторично прогрессирующий рассеянный склероз

РС – ремиттирующе-рецидивирующий рассеянный склероз

РЕКЛАМА

Представленное изображение  
не является реальной фотографией пациента

 **NOVARTIS**

000 «Новartis Фарма», 125315, Москва, Ленинградский пр., д. 70.  
Тел. (495) 967-12-70, факс: (495) 967-12-68, [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

184374/NS/ALL/03.21/0

Только для медицинских и фармацевтических работников.  
Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических  
выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.



# Профессор А.Н. БОЙКО: «Будущее терапии рассеянного склероза за селективной иммунокоррекцией, иммунореконституцией и нейропротекцией»



*На вопросы нашего корреспондента о росте заболеваемости рассеянным склерозом, причинах его развития, современных трендах в лечении пациентов с этим заболеванием отвечает профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, директор Института клинической неврологии, руководитель отдела нейроиммунологии Федерального центра мозга и нейротехнологий ФМБА России, директор Московского центра рассеянного склероза, президент Российского комитета исследователей рассеянного склероза (RUCTRIMS), д.м.н., заслуженный деятель науки РФ Алексей Николаевич БОЙКО.*

**– В настоящее время эпидемиологические исследования демонстрируют рост заболеваемости и распространенности рассеянного склероза (РС). Какие причины, на ваш взгляд, лежат в основе этой негативной динамики?**

– Основных причин две. Во-первых, неврологи стали раньше и точнее диагностировать РС, улучшились возможности его терапии, как патогенетической, так и симптоматической. Как следствие, увеличилась продолжительность жизни пациентов. Во-вторых, наблюдается истинный рост заболеваемости и распространенности РС, в связи с чем его все чаще называют болезнью цивилизации. Это связано с усилением внешних, эпигенетических факторов, приводящих к развитию заболевания у предрасположенных к нему лиц. Сегодня в мире каждые пять минут регистрируется новый случай РС. В данном аспекте следует отметить влияние западного стиля жизни, способствующего реализации факторов полигенной предрасположенности в развитии патологического процесса.

**– В основе развития РС лежит аутоиммунное воспаление нервной ткани. Назовите основных виновников, запускающих механизм развития заболевания.**

– Прежде всего это факторы наследственной предрасположенности – более 250 аллелей и их сочетаний, ведь РС – полигенное заболевание. Существуют

внешние факторы – определенные вирусы, курение, дефицит витамина D или изменения микрофлоры кишечника, прямо или через эпигенетический процесс. Если кто-то назовет одну какую-либо причину РС, это будет крупнейшим достижением медицины.

**– Клиницисты выделяют три основных типа течения рассеянного склероза: ремиттирующий, вторично-прогрессирующий и первично-прогрессирующий. Каковы фенотипические различия первичной неврологической симптоматики этих типов течения РС?**

– Как следует из названий, ремиттирующий РС протекает волнообразно – обострения сменяются ремиссиями. В случае, когда на этом фоне наблюдается накопление неврологических нарушений, не зависящее от обострений, говорят о вторичном прогрессировании. Оно бывает с обострениями или без них. Наконец, у 10–15% пациентов наблюдается первичное прогрессирование, когда с самого начала заболевания постепенно и неуклонно нарастают нарушения.

**– Как известно, тактика лечения пациентов с РС определяется типом течения заболевания. Уже при первичной диагностике РС необходим его прогноз. Какие диагностические методы и прогностические маркеры применяются в наши дни?**





## Актуальное интервью

– Определяющее значение имеют особенности клинического течения, вовлечение ствола мозга, мозжечка, спинного мозга. Большую ценность в плане дифференциальной диагностики представляет магнитно-резонансная томография, особенно при использовании специальных последовательностей с контрастированием. Информативны исследования цереброспинальной жидкости, зрительных вызванных потенциалов и другие методы. Все они широко применяются в повседневной практике.

**– В настоящее время при РС используют препараты девяти классов, различающиеся эффективностью, безопасностью и способом введения. За какими препаратами будущее терапии РС?**

– Сейчас разрешены уже 15 препаратов для патогенетического лечения РС (ПИТРС – препараты, изменяющие течение РС). Думаю, будущее за селективной иммунокоррекцией, иммунокоррекцией и нейрорепротекцией.

**– В соответствии с рекомендациями Всероссийского общества неврологов, в России применяют так называемый эскалационный алгоритм терапии (start up). Какова ваша точка зрения на раннее назначение моноклональных антител (МАТ) и других высокоэффективных препаратов?**

– В каждом случае лечение РС сугубо индивидуальное, основанное на клинических особенностях течения процесса, его активности на текущий момент, то есть применяется персонализированный подход. Встречаются варианты высокоактивного РС, при котором показано максимально сильное воздействие, в том числе применение МАТ и других препаратов. В настоящее время наши возможности расширяются благодаря внедрению препаратов для лечения прогрессирующих форм РС, как первично-, так и вторично-прогрессирующих. Конечно, с учетом плана управления рисками и соблюдением требований фармаконадзора.

**– В каком направлении, на ваш взгляд, будут разрабатываться новые лекарственные средства для лечения РС? Какие основные вызовы (неудовлетворенные потребности) стоят перед исследователями и клиницистами, борющимися с этим тяжелым недугом?**

– Сложно восстанавливать потерянное, поэтому будущее за ранним выявлением патологического процесса и установлением над ним контроля. Сейчас главная цель терапии – добиться отсутствия прогрессирования заболевания как по данным клинического течения, так и по данным магнитно-резонансной томографии. \*



## • конференции • выставки • семинары •

**Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

• Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •  
 • Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •  
 • Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

**Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.  
 Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**

Реклама

**(495) 234 07 34**

**www.medforum-agency.ru**

# Вторичная профилактика ишемического инсульта в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19: парадигмы и коллизии

М.В. Путилина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Марина Викторовна Путилина, profput@mail.ru

Для цитирования: Путилина М.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19: парадигмы и коллизии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 34. С. 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-34-8-14

*Острые нарушения мозгового кровообращения являются третьей из основных причин смерти и инвалидности населения в мире. Эффективные стратегии профилактики повторных сосудистых катастроф предусматривают устранение всех факторов риска, включая новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Стратегии вторичной профилактики должны быть одинаковыми для всех пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой. Эффективные стратегии профилактики повторных сосудистых катастроф предполагают снижение риска, связанного с гипертензией (высоким систолическим артериальным давлением), повышенным уровнем липидов, диабетом (высоким уровнем глюкозы в плазме натощак), курением, низкой физической активностью, нездоровым питанием и абдоминальным ожирением (высокой массой тела). В условиях пандемии целесообразно обращать внимание на группы препаратов с антитромботическим эффектом (дипиридамо́л).*

**Ключевые слова:** острые нарушения мозгового кровообращения, COVID-19, вторичная профилактика инсульта, дипиридамо́л

## Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются третьей из основных причин смерти и инвалидности населения в мире [1]. Ежегодное количество инсультов и смертей в результате инсульта существенно увеличивается. Несмотря на выраженное снижение стандартизованных по возрасту показателей смертности, бремя инсульта остается высоким. В 2019 г. в странах Евросоюза инсульт стал второй ведущей причиной смерти. К 2047 г. прогнозируется увеличение количества пациентов с инсультом. В России также наблюдается тенденция к росту числа ОНМК. Так, в Москве в 2020 г. зарегистрировано 15 417 случаев ишемического инсульта, средний возраст пациентов составил 69,3 года [2]. При этом доля повторных ОНМК достигла 84%.

ОНМК, ассоциированные с COVID-19, – одна из наиболее обсуждаемых проблем в медицинском сообществе [3–5]. Наличие COVID-19 служит независимым фактором риска инсульта [4]. В настоящее время истинная заболеваемость ОНМК у пациентов с COVID-19 остается неясной [4].

Метаанализ 39 исследований с участием пациентов с COVID-19 показал, что частота встречаемости ишемического инсульта в среднем по объединенной выборке составляет 1,2%, возраст пациентов –  $63,4 \pm 13,1$  года, средний балл по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) –  $19 \pm 8$ . Начальные признаки нарушения мозгового кровообращения возникают через  $10 \pm 8$  дней после появления симптомов COVID-19. Согласно данным магнитно-резонансной томографии, преобладают тромбоз и стеноз крупных сосудов (62%), за ними следуют множественные сосудистые поражения (26%) [5]. В исследовании (2020) у пациентов с ишемическим инсультом в 46,3% случаев при госпитализации выявляли инфекцию COVID-19 [6]. После поправок на возраст, пол и другие факторы сосудистого риска инфекция COVID-19 по-прежнему достоверно ассоциировалась с ОНМК. Все исследуемые пациенты отличались наличием сосудистых факторов риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет и ранее перенесенное цереброваскулярное заболевание. Криптогенный инсульт у COVID-19-по-



зитивных пациентов возникал в два раза чаще, чем у COVID-19-негативных пациентов (65,6 против 30,4% соответственно). Исследователи предположили, что криптогенный инсульт, связанный с COVID-19, представляет собой уникальный механизм инсульта, связанный с более высокой вероятностью ранней смертности.

Устранение множественных факторов риска имеет аддитивный эффект. Несмотря на эти данные, у большинства выживших после инсульта факторы риска плохо контролируются [3, 7, 8]. Причины неэффективности вторичной профилактики с учетом генетических особенностей пациентов требуют дальнейшей изучения для выработки индивидуальных стратегий в целях предотвращения развития различных подтипов ишемического инсульта.

### COVID-19 как фактор риска инсульта

Пациентов, у которых инсульт впервые возник на фоне COVID-19, вероятно, можно разделить на несколько подгрупп [3]. Первая подгруппа – пациенты, перенесшие инсульт на фоне бессимптомного или умеренного течения COVID-19. В этой подгруппе COVID-19 сам по себе может не способствовать инсульту. Речь, в частности, идет о пациентах с ранее существовавшими факторами риска инсульта, такими как фибрилляция предсердий, внутричерепное атеросклеротическое заболевание или заболевание экстракраниальной сонной артерии. Вторая подгруппа – пациенты без коморбидной патологии. Вирусное поражение сосудистого эндотелия может способствовать повышенному риску образования тромбов у здоровых пациентов, что приводит к более высокому риску инсульта при легкой или бессимптомной форме COVID-19. У пациентов с COVID-19 развиваются сопутствующие симптомы, которые способны увеличить риск гиперкоагуляции (например, обезвоживания). Третья подгруппа – пациенты с тяжелым течением инфекции, что напрямую увеличивает риск инсульта за счет усиления гиперкоагуляции, тем самым приводя к образованию тромба и/или нарушению эндотелия сосудов, с потенциалом сопутствующих геморрагических осложнений. В таких ситуациях не исключены активация тромбоцитов, нарушение артериальной дилатации и гипоксия, способствующие формированию протромботической среды, которая увеличивает склонность к инсульту. В настоящее время единой теории развития ОНМК при COVID-19 нет. В то же время известны ключевые механизмы: цитокиновый шторм, активация врожденной иммунной системы, эмболические события, вызванные ранее существовавшими или вновь возникшими аритмией, ишемией, обусловленной гипоксией, вторичной по отношению к тяжелому легочному заболеванию, тромботическая микроангиопатия, эндотелиопатия/эндотелиит и многофакторная активация коагуляции. COVID-19 влияет на развитие инсульта по-разному – в зависимости от тяжести заболевания. При этом пациенты с более тяжелым заболеванием имеют более высокий риск,

что подтверждается данными о возникновении инсульта у 5,7% пациентов [3].

Новые знания о COVID-19 не меняют общепринятых правил вторичной профилактики инсульта, и гипотензивные средства, статины, антитромботические средства по-прежнему рекомендуются пациентам с инсультом во время пандемии COVID-19.

### Генетические факторы и профилактика инсульта

В настоящее время доказана роль генома в развитии ишемического инсульта [9]. Наиболее изучены гены, связанные с апополипротеином E (APOE), метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR), эндотелиальной синтазой оксида азота (ENOS), лейденским фактором V (F5), цитохромом P450 4F2 (CYP4F2), бета-фибриногеном и фосфодиэстеразой 4DE4. В то же время часть идентифицированных генов ассоциируется с общепринятыми факторами риска: фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией, сахарным диабетом [9]. Самая сильная ассоциация связана с однонуклеотидным полиморфизмом SNP (single nucleotide polymorphism), который показал сильную связь гена rs2200733 с кардиоэмболическим инсультом.

В исследовании MEGASTROKE использовался метаанализ данных 521 612 человек (67 162 переживших инсульт и 454 450 контрольных) из Европы, Северной и Южной Америки, Азии, Африки и Австралии. Это самое крупное исследование ассоциации генома, целью которого стало выявление генов, связанных с инсультом [10]. Идентифицировано 32 локуса риска инсульта, в том числе 22 новых. Описан целый ряд полиморфных вариантов генов, достоверно повышающих риск атеротромботического инсульта. К ним относятся тромбофилические факторы риска – тромбоцитарный гликопротеин GrIIIa, фактор свертывания крови FXIII, MTHFR (C677T), мутации, затрагивающие гены сигнальной системы клеток – PDE4D и PON, фосфодиэстеразный механизм [10], изменения структуры гена апополипротеина E APOE, ответственного за утилизацию холестерина из системного кровотока [10]. Выявлен также повышенный риск атеротромботического инсульта у носителей аллельного варианта гена регулятора I фосфатазы и актина RHACTR1 [10].

Для успешной вторичной профилактики ишемического инсульта рекомендованы генетическое тестирование и последующее наблюдение за пациентами с выявленными мутациями [9, 11]. Генетическое тестирование показано:

- здоровым лицам, имеющим в анамнезе ближайших родственников (первая линия родства) в возрасте до 60 лет с нарушением коронарного, мозгового и/или периферического кровообращения;
- здоровым лицам, имеющим в анамнезе одного ближайшего родственника в возрасте моложе 35–40 лет с нарушением коронарного, мозгового и/или периферического кровообращения;
- здоровым лицам, имеющим личный и/или семейный анамнез тромботической патологии;

- женщинам с тромботическими осложнениями беременности (любые формы невынашивания беременности, нарушения структуры и функции плаценты, патология родов, задержка развития плода);
- женщинам, имеющим ребенка с дефектом зарощения нервной трубки или диагностированной гипергомоцистеинемией;
- здоровым людям, ведущим гиподинамичный образ жизни, для выявления/исключения повышенного генетического риска атеросклероза и для начала своевременной индивидуальной программы профилактики;
- здоровым людям, употребляющим большое количество жирной пищи, для выявления/исключения повышенного генетического риска атеросклероза и для начала своевременной индивидуальной программы профилактики;
- лицам с избыточной массой тела;
- курильщикам/людям, имеющим в ближайшем окружении курящих людей, для выявления/исключения повышенного генетического риска атеросклероза и для начала своевременной индивидуальной программы профилактики;
- всем, кто желает знать о наличии/отсутствии генетической предрасположенности к инсульту.

Ранняя диагностика генетических мутаций позволяет проводить своевременную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и снижать риск их возможных осложнений [10].

### Традиционные факторы риска и вторичная профилактика инсульта

Эпидемиологические исследования выявили широкий спектр факторов риска инсульта, важных для первичной и вторичной профилактики инсульта. К модифицируемым факторам риска относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, малоподвижный образ жизни, фибрилляция предсердий, курение и употребление алкоголя, инсульт в анамнезе [1, 12, 13].

Артериальная гипертензия – самый сильный фактор риска после старения, и у людей с гипертонией вероятность развития инсульта примерно в три-четыре раза выше одной из самых распространенных форм сердечно-сосудистой патологии [1]. Перенесенный ранее инсульт значительно повышает риск последующего инсульта и частоту рецидивов на 5–25% через год и на 20–40% через пять лет [12, 13].

Немодифицируемые факторы риска относительно немногочисленны и включают возраст и пол [14]. Возраст – самый сильный фактор, определяющий инсульт. Риск инсульта удваивается каждые десять лет после 55 лет [7]. Возраст можно рассматривать как маркер продолжительности воздействия других факторов риска инсульта. До 90% инсультов можно предотвратить путем устранения сосудистых факторов риска, включая контроль артериального давления, диету, физическую активность и отказ от курения. В то же время нельзя игнорировать динамический

контроль за пациентами из группы высокого риска и медикаментозные стратегии профилактики.

### Медикаментозные стратегии вторичной профилактики инсульта

Выбор медикаментозной вторичной профилактики регламентирован многочисленными клиническими рекомендациями [7].

Поддержание корректного уровня артериального давления (АД) – важный фактор профилактики ОНМК. В первые часы ишемического инсульта повышение уровня АД представляет компенсаторный механизм, способствующий увеличению церебрального перфузионного давления для обеспечения зоны пенумбры (ишемической полутени) оксигенированной кровью [15]. У большинства пациентов (около 70%) артериальная гипертензия в течение первой недели купируется самостоятельно, однако при высоких цифрах систолического (> 220 мм рт. ст.) или диастолического АД (> 120 мм рт. ст.) требуется антигипертензивная терапия. При вновь установленной гипертонической болезни постоянная/длительная пероральная антигипертензивная терапия назначается не ранее 24 часов от дебюта заболевания. Начало или возобновление антигипертензивной терапии целесообразно у пациентов с известной артериальной гипертензией или впервые выявленной, в том числе после COVID-19. После перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) назначение антигипертензивной терапии с целью снижения риска повторного сосудистого события рекомендовано сразу или через несколько дней после острого сосудистого события. Следует избегать резкого снижения давления. Плановое снижение АД в остром периоде инсульта не рекомендуется. Исключение составляют пациенты с острым инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, острой почечной недостаточностью, гипертонической энцефалопатией или диссекцией аорты: безопасным считается снижение АД не менее чем на 15%. Целевое артериальное давление для большинства пациентов с инсультом и артериальной гипертензией, сахарным диабетом и болезнью почек составляет менее 130/80 мм рт. ст. В настоящее время рекомендации в отношении предпочтительных препаратов, снижающих АД, отсутствуют. Главное требование – эффективность снижения АД [7].

Пациенты с сахарным диабетом должны контролировать и корректировать уровень сахара. Медикаментозное лечение и контроль гликемии сугубо индивидуальны, но для большинства пациентов целевой уровень гликированного гемоглобина ≤ 7%. Некоторым пациентам к метформину можно добавить глюкагоноподобный агонист белка 1 или ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2).

Пациентам, перенесшим некардиоэмболический инсульт, имеющим признаки церебрального атеросклероза или уровень общего холестерина более 5,6 ммоль/л, рекомендовано назначение статинов. Статины помимо основного гиполлипидемическо-

го действия характеризуются множеством плейотропных эффектов: способствуют восстановлению барьерной функции эндотелия, обладают вазодилатирующим и ангиошемическим эффектами, влияют на систему гемостаза, снижая показатели агрегации тромбоцитов и активизируя систему фибринолиза [16]. Антипролиферативный эффект на гладкомышечные элементы сосудистой стенки, противовоспалительное и иммунодепрессивное действие статинов способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки. При уровне липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 2,6–3,3 ммоль/л пациентам с инсультом рекомендуется принимать 80 мг аторвастатина в день для снижения риска рецидива инсульта. Пациентам, получающим максимально переносимую терапию статинами, при уровне ЛПНП более 2,6–3,3 ммоль/л к схеме лечения можно добавить эзетимиб. Если уровень ЛПНП не менее 2,6–3,3 ммоль/л при максимально переносимой терапии статинами и эзетимибом, можно рассмотреть вопрос о назначении ингибитора пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Целевой уровень ЛПНП при терапии статинами – 1,8 ммоль/л.

Фибрилляция предсердий часто встречается у пациентов с ишемическим инсультом. Более длительный мониторинг сердечного ритма увеличивает частоту выявления фибрилляции предсердий. Большинство пациентов с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий должны получать пероральные антикоагулянты [3].

Даже при своевременно начатом приеме препаратов для вторичной профилактики не исключено повторное сосудистое событие. Поэтому, прежде чем рассматривать вопрос об изменении терапии, важно понимать, принимали ли пациенты лекарственные средства согласно рекомендациям, и оценивать причины несоблюдения режима лечения. В данном аспекте особого внимания заслуживает антитромботическая терапия. При адекватном назначении пациентам с высоким риском серьезных сосудистых событий, в том числе лицам с ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе, такая терапия приводит к снижению относительного риска серьезных сосудистых событий примерно на 20–25% [17].

Антитромботические препараты следует тщательно выбирать с учетом патогенеза ишемического повреждения. Антиагрегантные препараты предпочтительны при поражениях, характеризующихся атеросклерозом и повреждением сосудов, антикоагулянтные препараты показаны при кардиоэмболиях и тромбофилических состояниях [7]. Необходимо соблюдать следующие рекомендации:

- пациентам с некардиоэмболическим ишемическим инсультом целесообразно назначать антиагрегантные препараты, а не антикоагулянты;
- у большинства пациентов с ишемическим инсультом длительная двойная антитромботическая терапия с комбинацией аспирина и клопидогрела не продемонстрировала убедительного преимущества;

- краткосрочная двойная антитромботическая терапия рекомендуется отдельным пациентам с симптоматическим внутричерепным атеросклеротическим заболеванием, небольшим инсультом или ТИА;
- пациентам с эмболическим инсультом неясного происхождения не показано лечение антикоагулянтами или тикагрелором;
- в отношении пациентов моложе 60 лет с эмболическим инсультом с неясным источником и открытым овальным отверстием (ПФО) принимается решение об операции. Закрытие целесообразно для ПФО с высоким риском, преимущества закрытия для ПФО с низким уровнем риска не установлены;
- пациентам с ишемическим инсультом, не приводящим к инвалидности, и тяжелым ипсилатеральным стенозом экстракраниальной сонной артерии требуется оперативное вмешательство на сонной артерии вскоре после инсульта. Выбор между каротидной эндартерэктомией и стентированием делают исходя из сопутствующих заболеваний пациента и анатомии сосудов.

В настоящее время доказана эффективность нескольких антиагрегантных препаратов и их комбинаций в редукации рисков повторных ОНМК у пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА некардиоэмболической природы. Наиболее широкое применение получили ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел и комбинация дипиридамола с АСК [8]. Главное правило – их пожизненное применение. Однако длительное применение АСК может приводить к развитию тяжелых гастротоксических осложнений. Кроме того, 20% населения планеты толерантны к действию аспирина. АСК ослабляет кардиопротективные свойства статинов за счет ингибирования циклооксигеназы 2 [18–20]. Проблемой медикаментозной профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний является индивидуальная гиперчувствительность или резистентность к АСК и клопидогрелу [19]. Комбинация аспирина и клопидогрела у пациентов, перенесших ТИА или малый ишемический инсульт, возможна в первые 24 часа с момента заболевания, но комбинацию аспирина и клопидогрела не следует использовать длительно (до двух-трех лет). В случае повторного ишемического инсульта на фоне приема аспирина не рекомендуется увеличение его дозы, но возможен перевод на дипиридамол или клопидогрел [21].

В последние годы в медицинском сообществе возрос интерес к дипиридамолу как препарату с высокой плейотропностью. Дипиридамол снижает агрегацию тромбоцитов за счет ингибирования фосфодиэстеразы тромбоцитов, что в свою очередь приводит к накоплению циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата, увеличивает уровень интерстициального аденозина, ингибируя его обратный захват клетками. Активация аденозиновых рецепторов стимулирует аденилатциклазу, дополнительно увеличивая внутриклеточные уровни цАМФ. Препарат оказывает сосудорасширяющее действие путем стимуляции выработки простаглицина и уси-

ления активности эндотелиальной синтазы оксида азота ниже цАМФ [18]. Важной особенностью антиагрегантного действия дипиридамола является управляемый антитромботический эффект за счет нормализации соотношения простациклина и тромбосана A2 и снижения уровня  $Ca^{2+}$  в тромбоцитах. Дипиридамол воздействует на эндотелий сосудов, повышая синтез не только простациклина, но и оксида азота, реализуя тем самым свои ангиопротективные свойства и способствуя усилению кровотока по артериям и имеющимся коллатералям, инициирует кровоток в старых коллатералях и стимулирует образование новых [20]. Способность препарата блокировать адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену (важное свойство, которым в значительно меньшей степени обладает АСК) и стимулировать образование эндотелием простациклина (обладающего сосудорасширяющим и антиагрегантным действием), то есть оказывать действие, обратное действию АСК, создает предпосылки для безопасного длительного использования [18]. Добавление дипиридамола к низким дозам аспирина в сочетании со статинами ограничивает ослабление кардиопротективных свойств статинов, наблюдаемое при высоких дозах аспирина [18, 20]. Дипиридамол увеличивает внутриклеточный цАМФ, также может оказывать потенциальный эффект при диабете. Активация рецепторов GLP-1 прямыми агонистами GLP-1 или ингибиторами дипептидилпептидазы 4 увеличивает внутриклеточный цАМФ. Препарат можно назначать в монорежиме или комбинации с АСК. В отличие от последней он не оказывает ulcerогенного действия, не снижает эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [18]. Его можно использовать для вторичной профилактики у пожилых пациентов, при непереносимости АСК и сопутствующем лечении ингибиторами АПФ [17]. Однако в ряде международных руководств рекомендуется не использовать дипиридамол в связи с тем, что при внутривенном введении в высоких дозах препарат вызывал ишемию в стресс-тестах. Ошибочно полагать, что эффекты формы для внутривенного введения в высоких дозах применимы к пероральному введению низких доз [18]. Европейское общество кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике рекомендует использовать дипиридамол для вторичной профилак-

тики у пациентов с ишемическим инсультом, не являющимся кардиоэмболическим [21, 22].

В период пандемии появились публикации об эффективности дипиридамола у пациентов с SARS-CoV-2 (COVID-19) [23–25]. Результаты китайских клинических исследований показали, что антитромбоцитарный препарат дипиридамол обладает анти-НСоV-19-эффектами [25]. Дипиридамол подавляет репликацию SARS-CoV-2. Исходя из этого можно предположить, что терапевтическая доза препарата способна потенцировать противовирусные реакции у инфицированных пациентов. Препарат тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ) 2, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа), преимущественно замедляя транслокацию р65 субъединицы ядерного фактора  $\kappa B$  в ядро. В клинической практике дополнительная терапия дипиридамолом приводила к увеличению количества циркулирующих лимфоцитов и тромбоцитов, снижению уровня D-димера и заметному улучшению клинических исходов. Блокирование ИЛ-6 и ФНО-альфа усиливается при использовании комбинации дипиридамола с АСК [19]. Дипиридамол тормозит экспрессию матриксной металлопротеиназы 9 [24]. Дипиридамол, характеризующийся противовирусной активностью, противовоспалительным действием, способен ингибировать острое воспаление и прогрессирование фиброза, является перспективным препаратом для вторичной профилактики ОНМК, особенно у пациентов с ранними признаками повышенных концентраций D-димера и выраженными клиническими симптомами микроангиопатии [26]. Препарат может применяться у пациентов различного возраста [27].

## Заключение

Стратегии вторичной профилактики должны быть одинаковыми для всех пациентов с ишемическим инсультом и ТИА. Эффективные стратегии профилактики повторных сосудистых катастроф, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и национальных ассоциаций, включают снижение риска, связанного с гипертонией (высоким систолическим артериальным давлением), повышенным уровнем липидов, диабетом (высоким уровнем глюкозы в плазме натощак), курением, низкой физической активностью, неправильным питанием и абдоминальным ожирением (высокой массой тела). \*

## Литература

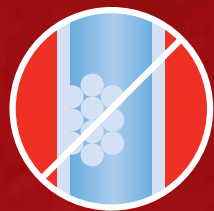
1. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Neurol*. 2021. Vol. 20. № 10. P. 795–820.
2. Отчет главного внештатного невролога г. Москвы профессора Н.А. Шамалова. М., 2020.
3. *Zakeri A., Jadhav A.P., Sullenger B.A. et al.* Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist // *J. NeuroInterv. Surg*. 2021. Vol. 13. № 3. P. 202–206.
4. *Путилина М.В., Вечорко В.И., Гришин Д.В., Сидельникова Л.В.* Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120. № 12. С. 109–118.
5. *Aggarwal G., Lippi G., Henry B.M.* Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature // *Int. J. Stroke*. 2020. Vol. 15. № 4. P. 385–389.

# Курантил® N

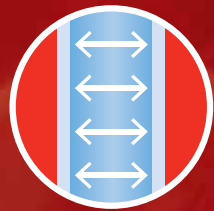
ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант<sup>1, 2</sup>

Вазодилатирующее средство<sup>1, 2</sup>



Предотвращает агрегацию и адгезию тромбоцитов, образование тромбов<sup>1, 2, 3</sup>



Обладает сосудорасширяющим эффектом<sup>1, 2</sup>



Улучшает микроциркуляцию<sup>1, 2</sup>

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120<sup>1</sup>  
Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40<sup>2</sup>

Реклама

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил® N 25, Курантил® N 75 (МНН: дипиридамола). Показания к применению: вторичная профилактика ишемического инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу (в виде монотерапии или в сочетании с АСК); профилактика тромбозов после операции по замене сердечного клапана (в дополнение к пероральным антикоагулянтам). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия; коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст. Побочное действие: нечасто: тахикардия, снижение АД, чувство жара, головная боль, рвота, диарея, тошнота; головокружение, мышечная боль; редко: аллергические реакции (преходящая кожная сыпь, крапивница); частота неизвестна: тромбоцитопения, усиление проявлений ИБС, стенокардия, инфаркт миокарда, повышение склонности к кровотечениям во время или после хирургических вмешательств, бронхоспазм. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: кофе, чай, препараты кофеина могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола; при одновременном применении антиагрегантное действие дипиридамола, антикоагулянтов и других антиагрегантных препаратов, в т. ч. АСК и клопидогреля может потенцироваться; дипиридамола может усиливать действие гипотензивных препаратов; дипиридамола может вызвать незначительное повышение всасывания дигоксина. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов Курантил® N 25 (П N013897/01-300321) и Курантил® N 75 (П N013899/01-290321), размещенных на сайте Государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru>. Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 25 (П N013897/01-300321).

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 75 (П N013899/01-290321).

3. Mehta J. et al. Platelet Function Studies in Coronary Artery Disease. Effect of Dipyridamole. The American Journal of Cardiology; 47: 1111 - 1114

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

RU-Cur-08-2021-V1-print Одобрено 05.2021. Годен до 05.2023



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

6. Belani P, Schefflein J, Kihira S. et al. COVID-19 is an independent risk factor for acute ischemic stroke // Am. J. Neuroradiol. 2020. Vol. 41. № 8. P. 1361–1364.
7. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2020 // legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-ishemicheskii-insult-i-tranzitornaja-ishemicheskaja-ataka-u/
8. Del Giovane C., Boncoraglio G.B., Bertù L. et al. Antiplatelet drugs for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis // BMC Neurol. 2021. Vol. 21. № 1. P. 319.
9. Donkor E.S. Stroke in the 21<sup>st</sup> century: a snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life // Stroke Res. Treat. 2018.
10. Malik R., Chauhan G., Traylor M. Multiancestry genome-wide association study of 520, 000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes // Nat. Genet. 2018. Vol. 50. № 4. P. 524–537.
11. Ikram M., Seshadri S., Bis J. Genomewide association studies of stroke // J. Vasc. Surg. 2009. Vol. 50. № 2. P. 467.
12. Путилина М.В., Солдатов М.А. Церебральные инсульты в старческом возрасте. Особенности клинической картины, течение, лечение // Врач. 2006. № 5. С. 29–34.
13. Adogu P.O.U., Ubajaka C.F., Emelumadu O.F., Alutu C.O.C. Epidemiologic transition of diseases and health-related events in developing countries: a review // Am. J. Med. Sci. 2015. Vol. 5. № 4. P. 150–157.
14. Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 5. С. 90–95.
15. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines // J. Hypertens. 2020. Vol. 38. № 6. P. 982–1004.
16. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях // Врач. 2012. № 7. С. 24–28.
17. Capodanno D., Alberts M., Angiolillo D. Antithrombotic therapy for secondary prevention of atherothrombotic events in cerebrovascular disease // Nat. Rev. Cardiol. 2016. Vol. 13. № 10. P. 609–622.
18. Allahham M., Lerman A., Atar D. et al. Why not dipyridamole: a review of current guidelines and re-evaluation of utility in the modern era // Cardiovasc. Drugs Ther. 2021.
19. Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Русских И.И. Распространенность и клиническое значение высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2017. Т. 1. № 1. С. 57–64.
20. Ye Y., Long B., Qian J. et al. Dipyridamole with low-dose aspirin augments the infarct size-limiting effects of simvastatin // Cardiovasc. Drugs Ther. 2010. Vol. 24. № 5. P. 391–399.
21. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association // Am. Stroke Assoc. 2021. Vol. 52. № 7. P. e364–e467.
22. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J. 2021. Vol. 42. № 34. P. 3227–3337.
23. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 8. С. 58–64.
24. Aliter K.F., Al-Horani R.A. Potential therapeutic benefits of dipyridamole in covid-19 patients // Curr. Pharm. Des. 2021. Vol. 27. № 6. P. 866–875.
25. Liu X., Li Z., Liu S. et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction // medRxiv. 2020.
26. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10229. P. 1054–1062.
27. Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины // Лечебное дело. 2019. № 4. С. 7–14.

## Secondary Prevention of Ischemic Stroke in a Pandemic of the New Coronavirus Infection COVID-19: Paradigms and Collisions

M.V. Putilina, PhD, Prof.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Marina V. Putilina, profput@mail.ru

*Acute cerebrovascular accidents are the third leading cause of death and disability in the world. Effective strategies for the prevention of recurrent vascular accidents include the elimination of all risk factors, including new coronavirus infection (COVID-19). Secondary prevention strategies should be the same for all patients with ischemic stroke and TIA. Effective strategies to prevent recurrent vascular accidents include reducing the risk associated with hypertension (high systolic blood pressure), elevated lipid levels, diabetes (high fasting plasma glucose), smoking, low physical activity, unhealthy diets, and abdominal obesity (high weight body). In a pandemic, it is advisable to pay attention to the groups of drugs that have an antithrombotic effect (dipyridamole).*

**Key words:** acute disorders of cerebral circulation, COVID-19, secondary prevention of stroke, dipyridamole



# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников



Изображения в 2 окна  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,  
телефон (495) 234-07-34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)





# Приступы головокружения: дифференциальная диагностика и подходы к терапии

А.Л. Гусева, к.м.н.

Адрес для переписки: Александра Леонидовна Гусева, alexandra.guseva@gmail.com

Для цитирования: Гусева А.Л. Приступы головокружения: дифференциальная диагностика и подходы к терапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 34. С. 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-34-16-21

*В статье рассматриваются заболевания, проявляющиеся эпизодическим вестибулярным синдромом в виде приступов головокружения различной длительности. Представлены современные клинические критерии постановки диагноза и принципы эффективной терапии доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения, вестибулярной мигрени, болезни Меньера, дегисценции верхнего полукружного канала, вестибулярной пароксизмии, Mal de Debarquement синдрома и др.*

**Ключевые слова:** головокружение, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, циннаризин, дименгидринат, болезнь Меньера, вестибулярная мигрень

Диагностика головокружения остается непростой задачей как для врача общей практики, так и для узкого специалиста – невролога, оториноларинголога, кардиолога и психотерапевта. Это обусловлено прежде всего тем, что головокружение входит в симптомокомплекс совершенно разных заболеваний – от панической атаки до острого нарушения мозгового кровообращения.

Еще совсем недавно основным подходом к ведению пациентов с жалобами на головокружение считалось определение характера самого симптома [1]. Так, вращательное или системное головокружение расценивалось как проявление поражения периферического отдела вестибулярной системы – внутреннего уха, вращательное или несистемное головокружение – как поражение вестибулярных центров центральной нервной системы (ЦНС). Потеря сознания или чувство приближающегося обморока указывало на кардиогенные причины, а неустойчивость при движении – на метаболические или психические расстройства. Использование данного подхода в широкой клинической практике на протяжении десятков лет не повлияло на снижение процента ошибок при установлении диагноза. Дело в том, что в большинстве случаев пациенты испытывают сразу несколько типов головокружения [2]. Например, острое вестибулярное головокружение может смениться длительным несистемным головокружением при вестибулярной мигрени или длительной неустойчивостью при ходьбе на фоне вестибулярного нейронита. Кроме того, нередко пациенты

с аритмией описывают эпизоды нарушения ритма сердца как вращательное головокружение, а пожилые пациенты с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ) жалуются на неустойчивость, а не на позиционные приступы вращательного головокружения вследствие адаптивного поведения, исключающего быструю смену положения тела и головы [3]. В связи с этим экспертами Общества Барани (Barany Society) был предложен новый алгоритм диагностики головокружения, включающий определение типа вестибулярного синдрома исходя из жалоб пациентов и анамнеза заболевания с уточнением триггеров, сопутствующих неврологических и отологических симптомов с последующим выявлением характерных положительных тестов при отоневрологическом обследовании [4].

Острый, эпизодический и хронический вестибулярные синдромы различают по характеру течения. Острый вестибулярный синдром характеризуется внезапным началом и длительным (дни, недели, месяцы) сохранением симптоматики различной степени выраженности. Эпизодический вестибулярный синдром проявляется в виде приступов головокружения различной длительности, между которыми имеют место светлые бессимптомные промежутки. При хроническом вестибулярном синдроме головокружение большей или меньшей степени выраженности присутствует ежедневно, вызывая значительную дезадаптацию.

К эпизодическому вестибулярному синдрому относятся следующие заболевания: ДППГ, вестибулярная



мигрень, болезнь Меньера, транзиторная ишемическая атака, вестибулярная пароксизмия, дегисценция верхнего полукружного канала, Mal de Debarquement синдром и аутоиммунные поражения внутреннего уха.

### **Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение**

Распространенность этого заболевания крайне высока – 15–20% всех пациентов, предъявляющих на приеме у невролога жалобы на головокружение [5]. Патогенез ДППГ связывают с попаданием отолитов – фрагментов отолитовой мембраны преддверия лабиринта в полукружные каналы, что приводит к пароксизмальному раздражению ампулярного рецептора при их перемещении в канале под действием силы тяжести при изменении положения головы.

Клинически заболевание проявляется короткими – от нескольких десятков секунд до нескольких минут приступами вращательного головокружения при изменении положения головы, чаще при укладывании и вставании с постели, поворотах с бока на бок, наклонах и запрокидывании головы [6]. Собственно приступы редко сопровождаются рвотой, но возможна тошнота. Диагностика ДППГ включает проведение диагностических позиционных тестов: теста Дикс – Холлпайка (Dix – Hallpike) для выявления отолитиаза заднего и переднего полукружных каналов и теста МакКлюра – Пагини (roll-тест) для подтверждения отолитиаза горизонтального полукружного канала. Достоверный диагноз устанавливается при получении в тестах характерного для каждого канала нистагма, сопровождающегося приступом вращательного головокружения [7].

Лечение отолитиаза предполагает применение репозиционных маневров – поворотов головы в определенной последовательности, во время которых отолиты смещаются под действием силы тяжести в просвете полукружного канала обратно в преддверие. Наиболее эффективные маневры Эпли (Epley) и Семонта (Semont) предложены для лечения ДППГ заднего полукружного канала [8]. Медикаментозное лечение ДППГ назначается только в случае выраженных вегетативных реакций пациента при проведении репозиционных маневров и предусматривает применение вестибулярных супрессантов и антиэметиков.

### **Вестибулярная мигрень**

Заболевание часто остается недодиагностированным. Тем не менее, согласно эпидемиологическим исследованиям, его распространенность достигает 0,98% в течение жизни [9]. Вестибулярная мигрень может развиваться в любом возрасте, чаще у женщин, проявляется приступами головокружения или неустойчивости длительностью от нескольких минут до нескольких дней, сопровождается мигренозной головной болью или фото- и фонофобией. В большинстве случаев при отоневрологическом обследовании во внеприступном периоде патологических симптомов выявить не удается, вследствие чего используемые в настоящее время диагностические критерии являются клиническими,

базирующимися на характерном анамнезе и отсутствии признаков поражения вестибулярной системы при обследовании [10].

В соответствии с критериями Общества Барани и Международного общества головной боли, достоверный диагноз вестибулярной мигрени можно установить:

- ✓ при наличии пяти и более приступов головокружения выраженной и средней интенсивности длительностью от пяти минут до 72 часов;
- ✓ наличии в анамнезе мигрени с аурой или без нее, соответствующей критериям Международной классификации головной боли;
- ✓ сочетании приступов головокружения с симптомами мигрени (мигренозной головной болью, фото- или фонофобией, визуальной аурой) в половине случаев;
- ✓ несоответствии симптоматики какой-либо другой вестибулярной патологии на основании Международной классификации вестибулярных расстройств [11].

Терапия вестибулярной мигрени предусматривает профилактическое назначение тех же препаратов, которые используются для профилактики мигрени. Однако доказательная база их использования именно при вестибулярном течении данного заболевания крайне ограничена. В клинической практике применяют блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, антиконвульсанты и антидепрессанты. В ряде случаев положительный эффект дает модификация образа жизни (нормализация сна, занятия физическими упражнениями), а также исключение диетических триггеров (вино, пиво, шоколад, выдержанные сыры и т.д.) [12].

Данные исследований продемонстрировали высокую эффективность препарата Арлеверт: на фоне его применения количество приступов снижается на 60–80% [13].

Арлеверт представляет собой фиксированную комбинацию 20 мг циннаризина и 40 мг дименгидрината. Циннаризин блокирует кальциевые каналы L-типа, что снижает сократительную способность гладкомышечных элементов артериол, напрямую угнетает волосковые клетки вестибулярных рецепторов и обладает умеренной антигистаминной активностью. Кроме того, хороший эффект циннаризина показан в исследованиях по профилактике мигрени, периферического головокружения и вестибулярной мигрени [14–16]. Дименгидрилат характеризуется антигистаминной активностью и обычно используется для профилактики тошноты и головокружения при синдроме укачивания. Результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности этих препаратов в фиксированной комбинации при различных вестибулярных расстройствах, в том числе болезни Меньера и вестибулярном нейроните в острой фазе [17–19]. Синергический эффект препаратов обусловлен, с одной стороны, влиянием циннаризина на вестибулярный нейроэпителий посредством подавления поступления в клетки ионов кальция и снижения периферической



вестибулярной импульсации, с другой – антигистаминным и антихолинергическим эффектами дименгидрината на рвотный центр ЦНС, предотвращающими развитие тошноты и других симптомов укачивания, которые нередко имеют место в межприступном периоде при вестибулярной мигрени.

Препарат Арлеверт присутствует на фармацевтическом рынке Германии с 1982 г. и в настоящее время доступен более чем в 25 странах Евросоюза и других странах. Арлеверт в дозе одна таблетка три раза в день в течение четырех недель хорошо переносится пациентами и демонстрирует высокую эффективность при вестибулопатиях различного генеза [20]. Препарат противопоказан при закрытоугольной глаукоме, судорожном синдроме, задержке мочи при заболеваниях уретры и предстательной железы, беременности. Арлеверт рекомендован к применению с 18-летнего возраста. С осторожностью препарат назначают при болезни Паркинсона, гипертерии, повышенном внутриглазном давлении. При использовании Арлеверта в рекомендованных дозах риск удлинения интервала QT можно считать низким. Однако пациентам с сердечными заболеваниями или пациентам, получающим другие препараты, потенциально способные удлинить интервал QT, назначать препарат Арлеверт следует с осторожностью.

## Болезнь Меньера

Предположительно в этиологии заболевания задействованы различные факторы, в том числе генетические, аутоиммунные, сосудистые и метаболические нарушения, способствующие развитию эндолимфатического гидропса. Повышение давления эндолимфы приводит к нарушению функции органа Корти внутреннего уха, что проявляется слуховыми симптомами в виде шума и снижения слуха на пораженное ухо, а также, возможно, к разрыву рейснеровой мембраны на высоте гидропса, попаданию эндолимфы в перилимфатическое пространство и изменению импульсации вестибулярных рецепторов. В результате возникают острая вестибулярная асимметрия и приступ головокружения.

Достоверный диагноз болезни Меньера устанавливают при наличии более двух спонтанных приступов вращательного головокружения длительностью от 20 минут до 12 часов, флуктуации слуховых симптомов (шума, заложенности и снижения слуха), а также наличия сенсоневральной тугоухости в области низких и средних частот до, во время или после приступа, подтвержденного результатами аудиометрического исследования [21].

На начальном этапе заболевание может проявляться исключительно нарушением слуха, что не позволяет дифференцировать его от острой или прогрессирующей сенсоневральной тугоухости. Только возникновение приступов головокружения через несколько лет с момента появления первых слуховых симптомов позволяет установить достоверный диагноз.

Клиническое течение заболевания сугубо индивидуально, сопровождается мало прогнозируемыми пе-

риодами обострений, состоящими из череды часто повторяющихся приступов, и ремиссиями, которые могут длиться годами.

Неясной остается динамика изменений слуха на фоне приступов головокружения: у одних пациентов наблюдается выраженное прогрессирование тугоухости на фоне редких приступов, у других сохраняются низкие пороги снижения слуха в межприступном периоде на фоне частых тяжелых приступов. Тем не менее со временем развивается выраженная тугоухость, пороги которой превышают 50 дБ через 20 лет от начала заболевания [22].

Дополнительные методы диагностики включают магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, экстратимпанальную электрокохлеографию, видеонистагмографию, калорический и видеоимпульсный тест, но применяются только при сложном дифференциальном диагнозе, чаще с вестибулярной мигренью.

Лечение болезни Меньера подразделяют на купирование острого приступа и профилактическую терапию в межприступном периоде. Во время приступа пациенту необходимо обеспечить покой, горизонтальное положение, а также назначить вестибулярные супрессанты, антиэметики, возможно в сочетании с бензодиазепинами. При умеренной тяжести приступа препараты используются перорально. При возникновении рвоты используют внутримышечные и внутривенные формы.

В целях профилактики приступов применяется ступенчатая терапия, которая начинается с немедикаментозных методов и фармакотерапии и в резистентных случаях заканчивается разрушением лабиринта хирургическим путем. В большинстве случаев удается достичь ремиссии при модификации образа жизни, включающей соблюдение гипосолевой диеты, снижение уровня стресса, нормализацию режима дня, лечение сопутствующих заболеваний, а также при назначении бетагистина, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов.

Применение Арлеверта при болезни Меньера приводит к снижению количества эпизодов головокружения. Особенно препарат показан пациентам при ассоциации заболевания с мигренью и сохранении симптомов неустойчивости и легкого головокружения в межприступном периоде [23]. При неэффективности консервативного лечения используются интратимпанальные инъекции глюкокортикостероидов (ГКС) и операции на эндолимфатическом мешке при удовлетворительных порогах слуха, а также аблативные методики (интратимпанальное введение гентамицина, лазерная или хирургическая абляция лабиринта, нейрэктомия 8-й пары черепных нервов) при резистентном течении заболевания и социально значимом снижении слуха.

В 10–20% случаев болезнь Меньера на поздних стадиях может протекать в виде отолитовых кризов Тумаркина – вестибулярных дроп-атак, при которых резко изменяется вестибулярная импульсация от отолитовых рецепторов, активация вестибулоспинального



рефлекса, что проявляется неожиданным падением пациента без потери сознания. Кризы Тумаркина оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни пациента, приводят к травматизации и не поддаются консервативному лечению [24].

### Транзиторная ишемическая атака

В силу выраженной индивидуальности васкуляризации позвоночных и основной артерий эпизоды ишемии в области вертебробазиллярного бассейна, кровоснабжающего вестибулярные центры ствола и мозжечка, а также внутреннее ухо и вестибулярный нерв, могут протекать с манифестацией в виде изолированного головокружения без явной очаговой симптоматики. 10–20% пациентов с подтвержденным инсультом вертебробазиллярной локализации сообщают о предшествующих основному эпизоду приступах головокружения, которые разрешались самостоятельно [25]. Достоверных критериев этого опасного состояния в межприступном периоде нет, однако его следует заподозрить при наличии в анамнезе немногочисленных приступов головокружения у пожилого пациента с факторами риска инсульта, особенно в отсутствие во время отоневрологического обследования признаков, указывающих на другие вестибулопатии (в частности, ДППГ, болезнь Меньера). Особое внимание специалиста в случае предположительного диагноза транзиторной ишемической атаки должно быть сконцентрировано на тщательном обследовании пациента с целью выявления факторов риска и назначения терапии для первичной профилактики инсульта.

### Вестибулярная пароксизмия

Этиология заболевания изначально предполагала наличие вазоневрального конфликта 8-й пары черепных нервов с артерией или веной в области ствола мозга по аналогии с тригеминальной невралгией и гемифациальным спазмом. Однако последующие исследования в этой области выявили близкое расположение вестибулярного нерва к сосудам более чем у 40% людей из произвольной выборки по данным МРТ, что не позволило использовать результаты нейровизуализации для подтверждения диагноза. Кроме того, исследование на высокопольном томографе (7 Тесла) у пациентов с вестибулярной пароксизмией не показало структурных поражений оболочки вестибулярного нерва. Поэтому вопрос патогенеза спонтанного раздражения вестибулярных структур остается открытым [26].

Критерии постановки диагноза вестибулярной пароксизмии включают наличие как минимум десяти приступов спонтанного вращательного или невращательного головокружения длительностью менее минуты, их стереотипное протекание в каждом эпизоде и наличие положительного эффекта в ответ на терапию антиконвульсантами – карбамазепином или окскарбазепином [27]. Вероятный диагноз заболевания подразумевает не менее пяти стереотипных приступов длительностью до пяти минут, возникающих

спонтанно или провоцируемых определенным положением головы. К необязательным симптомам относят одностороннее снижение слуха и шум, а также признаки односторонней вестибулярной асимметрии. Но обычно при отоневрологическом обследовании признаки периферической или центральной вестибулопатии не выявляются. Помимо карбамазепина и окскарбазепина используются ламотриджин, Баклофен, топирамат и габапентин, хотя доказательная база их эффективности мала.

Согласно данным исследований, лечение антиконвульсантами в течение трех лет позволяет уменьшить количество и интенсивность приступов. Микровазкулярная декомпрессия используется в редких случаях при неудовлетворительном эффекте консервативного лечения и значительной дезадаптации пациента [28].

### Дегисценция верхнего полукружного канала

Этиология заболевания включает как анатомическую предрасположенность (формирование тонкой костной стенки или наличие изначально небольшой дегисценции над верхним полукружным каналом в области средней черепной ямки), так и воздействие внешних факторов в течение жизни, например легких травм головы, повышения внутричерепного давления. Пациенты с этим заболеванием предъявляют жалобы на постоянный пульсирующий шум, аутофонию, снижение слуха и головокружение в определенных ситуациях: при громких звуках, натуживании, сморкании.

Критерии постановки диагноза включают наличие как минимум одного из характерных клинических симптомов: гиперакузии в форме аутофонии, невозможности слышать звуки собственного тела (биение сердца, шаги, движение глаз), головокружения при громких звуках или изменении давления в среднем ухе), пульсирующего шума. При этом дегисценция должна быть подтверждена не только результатами высокоразрешающей компьютерной томографии височных костей с мультипланарной реформацией в плоскости канала, но и еще одним положительным клиническим тестом, характерным для наличия «третьего окна» лабиринта: появлением нистагма в пробе Вальсальвы, отрицательными порогами костной проводимости при низких частотах при тональной пороговой аудиометрии, снижением порогов цервикальных вестибулярных вызванных миогенных потенциалов или повышением амплитуды окулярных вестибулярных вызванных миогенных потенциалов на стороне поражения [29].

Консервативное лечение при вестибулярной пароксизмии неэффективно, поэтому тактика врача состоит в объяснении пациентам доброкачественной этиологии симптомов. В результате, по данным статистики, на хирургическое лечение соглашаются не более половины пациентов, поскольку у некоторых из них симптоматика слабовыраженная или ситуативная. В практике используется как пластика, так и пломбировка выявленной дегисценции, различные



хирургические подходы, включающие традиционный трансмастоидальный метод, доступ через среднюю черепную ямку [30].

## Mal de Debarquement синдром

Этот симптомокомплекс возникает в течение 48 часов после пассивного движения, то есть перемещения на транспорте (автомашине, корабле, самолете, поезде), сна на водяных матрасах, работе на движущихся платформах и проявляется в виде невращательного головокружения с ощущением качания, продолжающегося большую часть времени и уменьшающегося при повторении пассивного движения (езде на машине, поезде и т.д.). Как правило, предшествующая заболеванию поездка должна быть достаточно продолжительной (не менее часа), может сочетаться с дополнительными триггерами в виде стресса, недосыпания, гормональных изменений в предменопаузе или предменструальном периоде. Различают транзиторное течение синдрома, когда симптомы длятся менее четырех недель, и персистирующую форму при продолжительности более четырех недель. Головокружение усиливается в положении лежа в покое и снижается при движении, особенно езде на автомобиле, что отличает Mal de Debarquement синдром от персистирующего постурально-перцептивного головокружения. Патогенез заболевания мало изучен: обсуждается избыточная активация вестибулоокулярного рефлекса на фоне дезадаптации нейронального интегратора, а также перегрузка энторинальной коры во время длительного воздействия ускорений при движении [30]. Эффективного лечения не существует: вестибулярная реабилитация неэффективна, антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина) и бензодиазепины уменьшают симптоматику, но не ускоряют выздоровления. В научной литературе обсуждаются использование препаратов для профилактики мигрени, оздоровление образа

жизни, а также повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция [31].

## Аутоиммунные поражения внутреннего уха

Изучение влияния аутоиммунных факторов на нейрониты лабиринта включает поражение органа Корти, сопровождающееся слуховыми нарушениями, и вестибулярных рецепторов, что случается значительно реже. При наличии приступов головокружения наблюдается этапное асимметричное прогрессирование вестибулярной гипофункции, которая проявляется при отоневрологическом исследовании нистагмом в сторону более сохранного лабиринта и асимметричным протеканием инструментальных тестов (видеоимпульсный тест, калорическая и вращательная пробы). Может наблюдаться улучшение при лечении основного аутоиммунного заболевания, если таковое выявлено, или пробном назначении ГКС, в редких случаях цитостатиков. Примером такого заболевания является синдром Когана, проявляющийся интерстициальным кератитом, сенсоневральной тугоухостью, вестибулопатией, а также развитием васкулита любой локализации, в том числе аортита, аневризмы аорты и поражения клапанов сердца [32].

## Заключение

Диагностический подход к лечению пациентов с приступами головокружения включает тщательный опрос о длительности приступов, сопутствующих им симптомах и провоцирующих их факторах, а также отоневрологическое обследование. При необходимости используются инструментальные методы (аудиометрия, компьютерная томография, МРТ, вестибулярные вызванные миогенные потенциалы и др.). Только постановка правильного диагноза способна обеспечить адекватную тактику ведения пациентов – с использованием нелекарственных методов, фармакотерапии или хирургического лечения. \*

## Литература

1. Drachman D.A., Hart C.W. An approach to the dizzy patient // *Neurology*. 1972. Vol. 22. № 4. P. 323–334.
2. Newman-Toker D.E., Cannon L.M., Stofferahn M.E. et al. Imprecision in patient reports of dizziness symptom quality: a cross-sectional study conducted in an acute care setting // *Mayo Clin. Proc.* 2007. Vol. 82. № 11. P. 1329–1340.
3. Newman-Toker D.E., Dy F.J., Stanton V.A. et al. How often is dizziness from primary cardiovascular disease true vertigo? A systematic review // *J. Gen. Intern. Med.* 2008. Vol. 23. № 12. P. 2087–2094.
4. Bisdorff A.R., Staab J.P., Newman-Toker D.E. Overview of the international classification of vestibular disorders // *Neurol. Clin.* 2015. Vol. 33. № 3. P. 541–550.
5. Neuhauser H.K. The epidemiology of dizziness and vertigo // *Handb. Clin. Neurol.* 2016. Vol. 137. P. 67–82.
6. Кунельская Н.Л., Мельников О.А., Гусева А.Л., Байбакова Е.В. Этиология, патофизиология и дифференциальная диагностика доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016. Т. 116. № 4. С. 79–84.
7. Von Brevern M., Bertholon P., Brandt T. et al. Benign paroxysmal positional vertigo: diagnostic criteria consensus document of the Committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society // *Acta Otorinolaringol. Esp. (Engl. Ed.)*. 2017. Vol. 68. № 6. P. 349–360.
8. Bhattacharyya N., Baugh R.F., Orvidas L. et al. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008. Vol. 139. № 5. Suppl. 4. P. S47–S81.
9. Neuhauser H.K., Radtke A., von Brevern M. et al. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life // *Neurology*. 2006. Vol. 67. № 6. P. 1028–1033.



10. *Teggi R., Colombo B., Bernasconi L. et al.* Migrainous vertigo: results of caloric testing and stabilometric findings // *Headache*. 2009. Vol. 49. № 3. P. 435–444.
11. *Lempert T., Olesen J., Furman J. et al.* Vestibular migraine: diagnostic criteria // *J. Vestib. Res.* 2012. Vol. 22. № 4. P. 167–172.
12. *Bisdorff A.R.* Management of vestibular migraine // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2011. Vol. 4. № 3. P. 183–191.
13. *Teggi R., Colombo B., Gatti O. et al.* Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the prophylactic therapy of vestibular migraine: an observational study // *Neurol. Sci.* 2015. Vol. 36. № 10. P. 1869–1873.
14. *Togha M., Ashrafian H., Tajik P.* Open-label trial of cinnarizine in migraine prophylaxis // *Headache*. 2006. Vol. 46. № 3. P. 498–502.
15. *Pianese C.P., Hidalgo L.O., González R.H. et al.* New approaches to the management of peripheral vertigo: efficacy and safety of two calcium antagonists in a 12-week, multinational, double-blind study // *Otol. Neurotol.* 2002. Vol. 23. № 3. P. 357–363.
16. *Taghdiri F., Togha M., Razeghi Jahromi S., Refaiean F.* Cinnarizine for the prophylaxis of migraine associated vertigo: a retrospective study // *Springerplus*. 2014. Vol. 3. ID 231.
17. *Hahn A., Novotný M., Shotekov P.M. et al.* Comparison of cinnarizine/dimenhydrinate fixed combination with the respective monotherapies for vertigo of various origins: a randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study // *Clin. Drug Investig.* 2011. Vol. 31. № 6. P. 371–383.
18. *Hahn A., Sejna I., Stefflova B. et al.* A fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate for the treatment of patients with acute vertigo due to vestibular disorders: a randomized, reference-controlled clinical study // *Clin. Drug Investig.* 2008. Vol. 28. № 2. P. 89–99.
19. *Scholtz A.W., Hahn A., Stefflova B. et al.* Efficacy and safety of a fixed combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg vs betahistine dihydrochloride 16 mg in patients with peripheral vestibular vertigo: a prospective, multinational, multicenter, double-blind, randomized, non-inferiority clinical trial // *Clin. Drug Investig.* 2019. Vol. 39. № 11. P. 1045–1056.
20. *Pytel J., Nagy G., Tóth A. et al.* Efficacy and tolerability of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo: a 4-week, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group, outpatient study // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. № 1. P. 84–98.
21. *Magnan J., Özgirgin O.N., Trabalzini F. et al.* European position statement on diagnosis, and treatment of Ménière's disease // *J. Int. Adv. Otol.* 2018. Vol. 14. № 2. P. 317–321.
22. *Basura G.J., Adams M.E., Monfared A. et al.* Clinical practice guideline: Ménière's disease executive summary // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020. Vol. 162. № 4. P. 415–434.
23. *Teggi R., Gatti O., Sykopenrites V. et al.* Association of cinnarizine and betahistine in prophylactic therapy for Ménière's disease with and without migraine // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2014. Vol. 34. № 5. P. 349–353.
24. *Wu Q., Li X., Sha Y., Dai C.* Clinical features and management of Ménière's disease patients with drop attacks // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2019. Vol. 276. № 3. P. 665–672.
25. *Newman-Toker D.E., Hsieh Y.H., Camargo C.A.Jr. et al.* Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample // *Mayo Clin. Proc.* 2008. Vol. 83. № 7. P. 765–775.
26. *Rommer P.S., Wiest G., Kronnerwetter C. et al.* 7-Tesla MRI demonstrates absence of structural lesions in patients with vestibular paroxysmia // *Front. Neuroanat.* 2015. Vol. 9. ID 81.
27. *Strupp M., Lopez-Escamez J.A., Kim J.S. et al.* Vestibular paroxysmia: diagnostic criteria // *J. Vestib. Res.* 2016. Vol. 26. № 5–6. P. 409–415.
28. *Ward B.K., van de Berg R., van Rompaey V. et al.* Superior semicircular canal dehiscence syndrome: diagnostic criteria consensus document of the committee for the classification of vestibular disorders of the Bárány Society // *J. Vestib. Res.* 2021. Vol. 31. № 3. P. 131–141.
29. *Ward B.K., Carey J.P., Minor L.B.* Superior canal dehiscence syndrome: lessons from the first 20 years // *Front. Neurol.* 2017. Vol. 8. ID 177.
30. *Memon S.F., Khan A.A., Mohiuddin O., Memon S.A.* Mal de Debarquement syndrome: a rare entity // *Cureus*. 2020. Vol. 12. № 2. P. e6837.
31. *Raymond M.J., Vivas E.X.* Current and emerging medical therapies for dizziness // *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2021. Vol. 54. № 5. P. 1037–1056.
32. *Breslin N.K., Varadarajan V.V., Sobel E.S., Haberman R.S.* Autoimmune inner ear disease: a systematic review of management // *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2020. Vol. 5. № 6. P. 1217–1226.

## Vertigo Attacks: Differential Diagnosis and Approaches to Therapy

A.L. Guseva, PhD

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Aleksandra L. Guseva, alexandra.guseva@gmail.com

*The article deals with diseases manifested by episodic vestibular syndrome in the form of dizziness attacks of varying duration. Presented modern clinical criteria for diagnosis and principles of effective therapy of benign paroxysmal positional vertigo, vestibular migraine, Meniere's disease, upper semicircular canal degeneration, vestibular paroxysmia, Mal de Debarquement syndrome, etc.*

**Key words:** vertigo, benign paroxysmal positional vertigo, cinnarizine, dimenhydrinate, Meniere's disease, vestibular migraine



# Эволюция парадигмы лечения рассеянного склероза

Перспективными препаратами для лечения рассеянного склероза считаются моноклональные антитела к рецептору CD20 В-лимфоцитов, в частности офатумумаб. В рамках сателлитного симпозиума прозвучали доклады ведущих российских экспертов в области неврологии, посвященные актуальным вопросам использования анти-В-клеточной терапии при рассеянном склерозе с обострениями. Специалисты обсудили особенности патогенеза рассеянного склероза, а также продемонстрировали новые данные, подтверждающие преимущества раннего назначения высокоэффективных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.



К.м.н.  
Н.В. Хачанова

Доклад профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Натальи Валерьевны ХАЧАНОВОЙ был посвящен вопросам выбора оптимальной стратегии лечения с использованием препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС).

Данные исследований последнего десятилетия подтверждают ключевую роль не только Т-, но и В-лимфоцитов в патогенезе рассеянного склероза. У пациентов с рассеянным склерозом

## От патофизиологии и клинических исследований к осознанному выбору препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза

происходит повреждение аксона В-лимфоцитами через продукцию антител и активацию микроглии и астроцитов цитокинами. В-лимфоциты инфильтрируют паренхиму головного мозга. При рассеянном склерозе В-клетки агрегируются в лимфоидные структуры в органе-мишене. В головном мозге пациентов с рассеянным склерозом выявляются инфильтраты воспалительных клеток и лимфонеогенез<sup>1</sup>.

В научной литературе обсуждается роль иммунных клеток в развитии и функционировании третичного лимфоидного органа (ТЛО) при рассеянном склерозе. Так, применение таргетной В-клеточной терапии при аутоиммунных заболеваниях, связанных с образованием ТЛО, потенциально может влиять как на раннюю инициацию развития ТЛО, так и на долгосрочное поддержание продукции антител и локальное праймирование Т-клеток<sup>2</sup>.

Интрастекальные В-клетки при

рассеянном склерозе имеют значительно больший лимфангиогенный потенциал по сравнению с В-клетками здоровых субъектов без рассеянного склероза. Определяющая роль интрастекальных В-клеток при рассеянном склерозе заключается в содействии компартиментализации воспаления в ткани центральной нервной системы путем стимуляции лимфангиогенеза<sup>3</sup>.

В настоящее время опубликованы работы, посвященные поиску различных биомаркеров, выявлению корреляции между ними и течением рассеянного склероза. Одной из таких молекул являются нейрофиламенты. Уже на ранних стадиях рассеянного склероза наблюдается повышение уровня легких цепей нейрофиламентов (ЛЦН) в цереброспинальной жидкости. Уровень ЛЦН связан с физической работоспособностью и нарушением когнитивной функции у пациентов с рассеянным склерозом. Из всей группы биомаркеров уро-

<sup>1</sup> Franciotta D., Salvetti M., Lolli F. et al. B cells and multiple sclerosis // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7. № 9. P. 852–858.

<sup>2</sup> Jones G.W., Hill D.G., Jones S.A. Understanding immune cells in tertiary lymphoid organ development: it is all starting to come together // Front. Immunol. 2016. Vol. 7. ID 401.

<sup>3</sup> Stein J., Xu Q., Jackson K.C. et al. Intrathecal B cells in MS have significantly greater lymphangiogenic potential compared to B cells derived from non-MS subjects // Front. Neurol. 2018. Vol. 9. ID 554.





## Сателлитный симпозиум компании «Новartis Фарма»

вень ЛЦН в цереброспинальной жидкости – самый эффективный прогностический маркер активности рассеянного склероза<sup>4</sup>. Показано также, что уровень ЛЦН в сыворотке крови коррелирует с прогрессированием рассеянного склероза. Полученные данные указывают на возможность замены люмбальной пункции на взятие образца крови для получения этого биомаркера<sup>5</sup>. Кроме того, пациентов с выраженными проявлениями раннего рассеянного склероза, определяемыми по строгим критериям данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), проще выявлять, комбинируя маркеры интраклеточного накопления В-клеток и повреждения аксонов. Таким образом, с помощью этих маркеров можно отличать агрессивное начало рассеянного склероза от «доброкачественного»<sup>6</sup>. Итак, повышенная активация В-клеток наблюдается даже в исследованиях клеток в цереброспинальной жидкости у пациентов с первыми клиническими проявлениями рассеянного склероза. Без сомнений, В-клетки памяти служат основными мишенями для эффективной иммунотерапии при рецидивирующем рассеянном склерозе. Снижение количества В-клеток памяти позволяет управлять течением рассеянного склероза<sup>7</sup>. В настоящее время для лечения пациентов с рассеянным склерозом используют ПИТРС, воздействующие на В-клетки. Препараты различаются уровнем

эффективности и профилем безопасности. Деление терапии на первую, вторую и третью линии носит условный характер. Так, для пациентов с быстро прогрессирующим рассеянным склерозом препаратами первого выбора являются препараты второй линии.

Перед принятием решения о назначении схемы терапии следует проанализировать индивидуальные факторы риска пациента с рассеянным склерозом, определяющие благоприятный или неблагоприятный прогноз.

К факторам, определяющим неблагоприятный прогноз, относят поздний и многоочаговый дебют заболевания, эфферентные расстройства, высокую частоту обострений в первые два года, МРТ с большим числом очагов, контрастируемые очаги в спинном мозге, задней черепной ямке, исходную атрофию мозга и многое другое.

Н.В. Хачанова отметила, что современные международные рекомендации и подходы к раннему лечению рассеянного склероза различны. Согласно рекомендациям (2018) международной группы ученых, занимающихся проблемами диагностики рассеянного склероза с использованием МРТ (Magnetic Resonance Imaging in MS – MAGNIMS), текущие данные не обосновывают лечение пациентов с радиологически изолированным синдромом, даже если результаты предполагают субклинический рассеянный склероз, но рекомен-

дуют последующее наблюдение.

В рекомендациях Европейского комитета по лечению и исследованиям рассеянного склероза (ECTRIMS) и Европейской академии неврологии (EAN) 2017 г. сказано, что интерферон (ИФН) или глатирамера ацетат следует предлагать пациентам с клинически изолированным синдромом и атипичными результатами МРТ. В соответствии с рекомендациями ECTRIMS/EAN, ранний прием ПИТРС показан пациентам с активным рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом, определяемым по клиническим обострениям или активности по данным МРТ. Более эффективное лекарственное средство рекомендуется пациентам, принимающим ИФН или глатирамера ацетат, при наличии признаков активности заболевания<sup>8</sup>.

В свою очередь в рекомендациях Американской академии неврологии (American Academy of Neurology, AAN) 2018 г. указано на то, что глатирамера ацетат или ИФН-бета-1а подкожно эффективнее плацебо. По мнению экспертов, необходимы исследования, чтобы выяснить, улучшает ли начальная высокоэффективная терапия на ранней стадии заболевания долгосрочные результаты<sup>9</sup>.

Все ПИТРС первой линии (ИФН, глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат) считаются одинаково высокоэффективными на ранней фазе заболевания. Такой параметр выбора терапии,

<sup>4</sup> Hakansson I., Tisell A., Cassel P. et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis // Eur. J. Neurol. 2017. Vol. 24. № 5. P. 703–712.

<sup>5</sup> Novakova L., Zetterberg H., Sundström P. et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein // Neurology. 2017. Vol. 89. № 22. P. 2230–2237.

<sup>6</sup> Engel S., Friedrich M., Muthuraman M. et al. Intrathecal B-cell accumulation and axonal damage distinguish MRI-based benign from aggressive onset in MS // Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2019. Vol. 6. № 5. P. e595.

<sup>7</sup> Baker D., Marta M., Pryce G. et al. Memory B cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis // EBioMedicine. 2017. Vol. 16. P. 41–50.

<sup>8</sup> Montalban X., Gold R., Thompson A.J. et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis // Mult. Scler. 2018. Vol. 24. № 2. P. 96–120.

<sup>9</sup> Rae-Grant A., Day G.S., Marrie R.A. et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2018. Vol. 90. № 17. P. 777–788.



## 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

как безопасность, учитывают, если нет других явных различий между ПИТРС.

Кроме того, значение имеет приверженность пациентов терапии, поскольку лечение рассчитано на многие годы. Раннее выявление субоптимального ответа или резистентности к терапии – важные факторы ее эффективности, поскольку первые годы лечения являются прогностическими.

В мире по-прежнему наиболее распространенными препаратами первого выбора для лечения рассеянного склероза считаются ИФН-бета, глатирамера ацетат или диметилфумарат. Тем не менее у ряда пациентов с рассеянным склерозом стартовая терапия препаратами первой линии неэффективна. Роль и пользу новых и более эффективных ПИТРС в раннем лечении рассеянного склероза еще предстоит выяснить, а пока клиницисты сталкиваются с неопределенностью при выборе лучшего плана лечения для таких больных.

Исследователи оценивали схемы лечения и активизацию рассеянного склероза у пациентов, начинающих лечение ИФН/глатирамера ацетатом/диметилфумаратом в качестве первой линии, чтобы понять целесообразность назначения более эффективных препаратов в первой линии<sup>10</sup>. В рамках исследования проведен ретроспективный анализ базы данных административных запросов США по недавно диагностированным пациентам в возрасте старше 18 лет, которые использовали один или более ПИТРС. Результаты оценивали как в группе комбинированных ПИТРС, так и в группе монотерапии. Активизация рассеянного склероза определялась как возникновение обострения в течение периода лечения. Согласно результатам исследова-

ния, неэффективность лечения отмечалась у 43,4% пациентов в течение первого года. При этом 29,3% пациентов, начавших лечение ИФН/глатирамера ацетатом/диметилфумаратом, прекратили его в течение первого года после старта. Примерно 14,1% больных перешли на другой ПИТРС в течение года от начала терапии<sup>10</sup>.

У 28% пациентов, начавших лечение ИФН/глатирамера ацетатом или диметилфумаратом, наблюдалось как минимум одно обострение в год. Интересно, что снижение среднегодовой частоты обострений (СЧО) не зафиксировано и в комбинированной когорте ПИТРС в первой линии терапии.

В другом исследовании в рутинной практике сравнивали пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом, которые получали высокоэффективную терапию после одного и более года терапии ИФН, глатирамера ацетатом, азатиоприном, терифлуномидом или диметилфумаратом (эскалационная терапия), с пациентами на ранней интенсивной терапии, которые начинали терапию с таких ПИТРС, как окрелизумаб, финголимоид, натализумаб, кладрибин, алемтузумаб, митоксантрон. Результаты показали, что стратегия раннего интенсивного лечения рассеянного склероза по сравнению с эскалационным подходом более эффективна в отношении контроля прогрессирования заболевания<sup>10</sup>.

Сегодня продолжают исследование раннего старта с высокоэффективной терапии при рассеянном склерозе. В рамках рандомизированного контролируемого исследования TREAT-MS сравнивают как совокупно, так и отдельно раннюю агрессивную терапию и традиционное начало терапии первой линии в отношении влияния на риск инвалиди-

зации у пациентов в среднесрочной перспективе. Исследователи выясняют, наблюдаются ли различия в среднесрочном риске прогрессирования у пациентов, в начале рандомизации отнесенных к группе низкого риска инвалидизации и начавших принимать ПИТРС первой линии, а затем ввиду сохраняющейся активности заболевания переключающихся на высокоэффективную терапию – вторую линию.

В ходе открытого рандомизированного исследования DELIVER-MS ученые пытаются понять, улучшается ли прогноз больных рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом при раннем начале высокоэффективной терапии ПИТРС. В заключение Н.В. Хачанова подчеркнула необходимость проведения дальнейших исследований по поиску новых методов лечения рассеянного склероза. Малые молекулы, нацеленные на передачу сигналов В-клетками, включая ингибиторы тирозинкиназы Брутона и ингибиторы киназы PI3, рассматриваются в качестве потенциальных вариантов терапии, направленных на В-клетки, участвующие в патогенезе рассеянного склероза. Среди задач будущих исследований – углубленное изучение роли В-лимфоцитов в патогенезе рассеянного склероза, оценка роли плазматических клеток и других резидентных В-клеток в центральной нервной системе, которые не попадают под действие анти-CD20-терапии при рассеянном склерозе, разработка более селективной анти-В-клеточной терапии, использование олигоклональных полос в ликворе в качестве суррогатного маркера сохранения гуморального аутоиммунитета в центральной нервной системе, оптимальная частота приема анти-CD20-терапии и др.

<sup>10</sup> Conway D., Hersh C., Wang M. et al. Treatment failure in patients with multiple sclerosis initiating frequently used first line therapies. Poster presentation at the 8<sup>th</sup> joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, MSWashingtonDC Virtual, 2020. P0409.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

**От раннего старта с высокоэффективных ПИТРС к долгосрочному контролю рассеянного склероза**

**К**ак отметила заведующая меж-  
окружным отделением рассеянного склероза Городской клинической больницы № 24, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Екатерина Валериевна ПОПОВА, при рассеянном склерозе воспаление в активных очагах обусловлено инфильтрацией периферических Т- и В-клеток. Ранние признаки нейродегенерации могут быть незаметными или маскироваться механизмами компенсаторного восстановления, которые со временем истощаются. Поэтому ранняя воспалительная стадия рассеянного склероза – подходящее время для воздействия на периферические иммунные клетки с помощью противовоспалительного лечения.

Безусловно, все пациенты с рассеянным склерозом нуждаются в терапии. Возникает вопрос: можно ли считать, что те, кто получает терапию иммуномодуляторами, в отсутствие клинических проявлений заболевания, нейроневрологической симптоматики относительно здоровы и нуждаются только в наблюдении? Или важно не допустить дальнейшего развития нейродегенеративного процесса, который приведет к повышению активности и вторично-прогрессирующему течению рассеянного склероза? Данные многочисленных исследований подтверждают необходимость раннего назначения высокоэффективных

ПИТРС в целях предотвращения нейродегенерации и прогрессирования рассеянного склероза. Таким образом, при умеренном течении заболевания ранний контроль воспаления с помощью высокоэффективных ПИТРС – не только лечение, но и профилактика инвалидизации пациентов в будущем.

Показано, что среди больных рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом начальное лечение высокоэффективными ПИТРС (финголимодом, алемтузумабом или натализумабом) ассоциируется с более низким риском перехода во вторичный прогрессирующий рассеянный склероз по сравнению с начальным лечением глатирамера ацетатом или ИФН-бета. Кроме того, раннее переключение с глатирамера ацетата или ИФН-бета на высокоэффективные ПИТРС замедляет трансформацию ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий рассеянный склероз<sup>11</sup>.

Наиболее востребованной тактикой ведения пациентов с рассеянным склерозом в реальной клинической практике остается эскалационный подход. Между тем результаты исследований указывают на несостоятельность этой тактики лечения. Так, по данным итальянского регистра рассеянного склероза, ранняя интенсивная терапия эффективнее традиционного эскалационного подхода в контроле над прогрессированием заболевания и инвалидизацией. При этом разница в эффектив-



Д.м.н.  
Е.В. Попова

ности между ранним назначением высокоэффективных ПИТРС и эскалационным подходом со временем увеличивается<sup>12</sup>.

В условиях реальной клинической практики отдаленные результаты были более благоприятными при раннем применении более эффективных ПИТРС по сравнению с ПИТРС умеренной эффективности из первой линии терапии<sup>13</sup>.

В метаанализе с использованием базы данных 154 клинических исследований с 411 терапевтическими группами сравнивали эффективность лечения ремиттирующего рассеянного склероза. Исследователи проанализировали СЧО и подтвержденное нарастание инвалидизации на основе моделей. В метаанализ СЧО было включено 41 клиническое исследование (106 терапевтических групп) с данными средней (или медианой) СЧО<sup>14</sup>. В долгосрочный метаанализ подтвержденного нарастания инвалидизации включили 26 клинических исследований (69 терапевтических групп) с данными о доле пациентов с 12-недельным подтвержденным нарастанием инвалидизации<sup>15</sup>.

<sup>11</sup> Brown J.W.L., Coles A., Horakova D. et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis // JAMA. 2019. Vol. 321. № 2. P. 175–187.

<sup>12</sup> Iaffaldano P. Early intensive MS treatment yields better outcomes than escalation approach. Poster presentation at the 8<sup>th</sup> joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, MSWashingtonDC Virtual, 2020.

<sup>13</sup> Harding K., Williams O., Willis M. et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis // JAMA Neurol. 2019. Vol. 76. № 5. P. 536–541.

<sup>14</sup> Zierhut M. Comparative efficacy of RMS therapies: a model-based meta-analysis for annual relapse rate. Poster presentation at the 8<sup>th</sup> joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, MSWashingtonDC Virtual, 2020. P1256.

<sup>15</sup> Zierhut M. Comparative efficacy of RMS therapies: a longitudinal model-based meta-analysis for confirmed disability accumulation. Poster presentation at the 8<sup>th</sup> joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, MSWashingtonDC Virtual, 2020. P1257.



## 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

Проанализированы данные 31 160 участников. Результаты метаанализа показали, что из 17 ПИТРС при ремиттирующем рассеянном склерозе наиболее эффективны в отношении воздействия на СЧО препараты из группы моноклональных антител. Кумулятивная доля пациентов с трехмесячным подтвержденным нарастанием инвалидизации была наименьшей в группе пациентов, находившихся с самого начала на высокоактивной терапии моноклональными антителами. Офатумумаб – полностью человеческое моноклональное антитело против поверхностного антигена CD20. На сегодняшний день проведены исследования применения офатумумаба при рассеянном склерозе. Так, в рамках исследований ASCLEPIOS I и II оценивали пользу и риск офатумумаба у ранее не получавших лечения пациентов с ранним рецидивирующим рассеянным склерозом<sup>16</sup>. В анализ была включена группа наивных пациентов (32,7% общей объединенной

популяции), которые не получали каких-либо ПИТРС до того, как им назначили офатумумаб. Их характеристики были типичными для недавно диагностированных (в течение трех лет до скрининга) наивных пациентов. Препаратом сравнения стал терифлуномид.

Как оказалось, офатумумаб статистически значимо снижал СЧО на 50,3% по сравнению с терифлуномидом. Кроме того, офатумумаб уменьшал трехмесячное подтвержденное нарастание инвалидизации на 38% и шестимесячное – на 46% по сравнению с терифлуномидом. Кроме того, на фоне применения офатумумаба статистически значимо сокращалось количество очагов активности, по данным МРТ, по сравнению с терифлуномидом.

При использовании критериев NEDA-3 положительный результат в группе наивных пациентов с рассеянным склерозом при использовании офатумумаба был достигнут уже в первый год от начала терапии

и нарастал на протяжении второго года. Профиль безопасности офатумумаба в подгруппе пациентов с впервые установленным диагнозом, не получавших лечения, соответствовал таковому в общей популяции, без каких-либо новых сигналов о безопасности.

Таким образом, офатумумаб – первый высокоэффективный инъекционный ПИТРС, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), который пациенты могут вводить самостоятельно в домашних условиях. Офатумумаб продемонстрировал более высокий уровень эффективности по сравнению с терифлуномидом у недавно диагностированных пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, ранее не получавших лечения, с низкой частотой обострений, очень низкой МРТ-активностью и увеличенным временем до нарастания инвалидизации.



Профессор, д.м.н.  
А.Н. Бойко

### Анти-В-клеточная терапия как долгосрочная стратегия лечения рассеянного склероза

нейроиммунологии Федерального центра мозга и нейротехнологий, директор Московского центра рассеянного склероза, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ Алексей Николаевич БОЙКО подробно рассказал об особенностях применения анти-В-клеточной терапии при рассеянном склерозе. Он отметил, что существуют важные различия в молекулах CD20-моноклональных антител, основанные на их структуре, преимущественном механизме действия уничтожения В-клеток и скорости включения/выключения связывания с клеточной поверхностью CD20.

Основные механизмы терапии антителами к антигену CD20 при рас-

сеянном склерозе – антителозависимая клеточная цитотоксичность, комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность и непосредственный апоптоз В-клеток<sup>17,18</sup>.

Как правило, моноклональные антитела хорошо переносятся пациентами, несмотря на широкий диапазон нежелательных явлений, включая кожные реакции в месте инъекции, гипертермию, гриппоподобный синдром, острую анафилаксию, синдром системного воспалительного ответа. После введения моноклональных антител острые реакции могут протекать через различные механизмы – острые анафилактические и анафилактоидные реакции, синдром

<sup>16</sup> Hauser S.L. Ofatumumab highly effective in treatment-naïve relapsing-remitting multiple sclerosis. Poster presentation at the 8<sup>th</sup> joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, MSWashingtonDC Virtual, 2020.

<sup>17</sup> Dalakas M.C. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders // Nat. Clin. Pract. Neurol. 2008. Vol. 4. № 10. P. 557–567.

<sup>18</sup> Li R., Rezk A., Healy L.M. et al. Cytokine-defined B cell responses as therapeutic targets in multiple sclerosis // Front. Immunol. 2016. Vol. 6. ID 626.



## Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм), сывороточная болезнь.

Один из рисков, ассоциированных с терапией моноклональными антителами, – риск, связанный с иммуногенностью. Неэффективность терапии может быть вызвана образованием нейтрализующих антител к моноклональным антителам (иммуногенность препаратов). Одной из целей исследований является снижение иммуногенности чужеродных белков, приводящей к неблагоприятным эффектам и потере эффективности терапии<sup>19</sup>. Согласно полученным данным, выработка нейтрализующих антител может лежать в основе как быстрой, так и вторичной потери ответа на терапию моноклональными антителами<sup>20</sup>.

В зависимости от механизма формирования выделяют два типа иммуногенного ответа – выработку связывающих и/или нейтрализующих анти-антител. В первом случае анти-антитела связываются с участком моноклонального антитела, не блокируя его способность к связыванию антигена. В то же время нейтрализующие анти-антитела распознают антиген-связывающий участок и связываются с ним. При этом возможно изменение эффективности препарата моноклонального антитела<sup>21</sup>.

Полностью человеческие моноклональные антитела ассоциируются с наименьшим риском развития иммуногенной реакции. Внедрение полностью человеческих моноклональных антител в медицинскую практику стало важным этапом на пути преодоления риска иммуногенности.

Офатумумаб – первое полностью человеческое моноклональное антитело, исследуемое для применения при рассеянном склерозе. В отличие от окрелизумаба

и ритуксимаба офатумумаб воздействует прежде всего на клеточно-зависимую цитотоксичность и характеризуется минимальной иммуногенностью.

В многоцентровых двойных плацебоконтролируемых клинических исследованиях ASCLEPIOS I и II сравнивали уровень эффективности и профиль безопасности офатумумаба и терифлуномида у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. В исследованиях участвовало большое количество пациентов с рассеянным склерозом из разных стран, в том числе из России. Первичной конечной точкой была СЧО (число подтвержденных обострений рассеянного склероза в течение года), вторичными – показатели, оцениваемые на протяжении трех и шести месяцев, связанные с нарастанием инвалидизации, а также результаты индивидуальных исследований: очаги в режиме T1 и T2, по данным МРТ, оценка уровня сывороточных ЛЦН, а также потеря объемов головного мозга<sup>22</sup>.

Анализ результатов исследований продемонстрировал значительное снижение СЧО на фоне терапии офатумумабом. Так, в исследовании ASCLEPIOS I в группе офатумумаба СЧО снизилась на 50,5%, а в исследовании ASCLEPIOS II – на 58,5% по сравнению с терифлуномидом. Кроме того, анализ данных показал, что офатумумаб по сравнению с терифлуномидом демонстрирует тенденцию к росту шестимесячного подтвержденного улучшения на 35,2% по шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Эти результаты подтверждены соответствующими данными МРТ. В исследованиях ASCLEPIOS I и II в группе офатумумаба зафиксировано значительное снижение появления новых или увеличиваю-

щихся очагов в режимах T1 (на 97,5 и 93,8%) и T2 (на 82 и 84,5% соответственно).

На втором году исследования 87,8% пациентов, находившихся на терапии офатумумабом, достигли NEDA-3. Частота нежелательных явлений была низкой и сопоставимой между группами офатумумаба и терифлуномида.

У 82% пациентов, получавших офатумумаб, уровень В-клеток снижился ко второй неделе терапии до  $\leq 10$  клеток/мкл. При этом 98% пациентов достигли этого уровня к 12-й неделе. До 96-й недели уровень  $\leq 10$  клеток/мкл поддерживался у 96,5% больных рассеянным склерозом.

В ходе исследований проанализированы данные о выработке нейтрализующих и связывающих анти-антител на фоне приема офатумумаба. У двух (0,2%) пациентов из 914, получавших офатумумаб, имела место выработка связывающих анти-антител. Случаев выработки нейтрализующих анти-антител не выявлено.

Итак, полученные данные позволяют сделать вывод, что анти-В-клеточная терапия радикально меняет подходы к лечению прогрессирующих форм рассеянного склероза. Офатумумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное анти-С20-антитело и благодаря своим уникальным свойствам является эффективным у пациентов с рассеянным склерозом. Офатумумаб одобрен FDA и EMA и зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза как в США, так и в Европе. «С нетерпением ждем регистрации препарата в России, чтобы начать использовать новое анти-В-клеточное средство с доказанным действием в таргетной терапии пациентов с рассеянным склерозом», – резюмировал профессор А.Н. Бойко. \*

<sup>19</sup> Singh S., Kumar N.K., Dwivedi P. et al. Monoclonal antibodies: a review // Curr. Clin. Pharmacol. 2018. Vol. 13. № 2. P. 85–99.

<sup>20</sup> Van Assche G., Vermeire S., Rutgeerts P. Management of loss of response to anti-TNF drugs: Change the dose or change the drug? // J. Crohns Colitis. 2008. Vol. 2. № 4. P. 348–351.

<sup>21</sup> Silberstein S., Lenz R., Xu C. Therapeutic monoclonal antibodies: what headache specialists need to know // Headache. 2015. Vol. 55. № 8. P. 1171–1182.

<sup>22</sup> Hauser S.L., Bar-Or A., Cohen J.A. et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383. № 6. P. 546–557.



## Время диктует: Кайендра – таргетная терапия вторично-прогрессирующего рассеянного склероза

*Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) является наиболее тяжелой формой рассеянного склероза и отличается постоянным нарастанием неврологического дефицита. На симпозиуме эксперты обсудили инновационные способы замедления нейродегенеративных изменений и прогрессирования ВПРС с помощью таргетной терапии препаратом Кайендра (сипонимод).*



Профессор, д.м.н.  
А.Н. Бойко

У большинства пациентов с рассеянным склерозом (РС) в начале заболевания наблюдается ремиттирующий тип течения РС (РРС), однако со временем в ряде случаев болезнь приобретает вторично-прогрессирующий характер с постепенным нарастанием инвалидизации<sup>1</sup>. Как отметил Алексей Николаевич БОЙКО, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, директор Института клинической неврологии, руководитель отдела нейроиммунологии Федерального центра мозга и нейротехнологий, директор Московского центра рассеянного склероза, президент Российского комитета исследователей рассеянного склероза (RUSTRIMS), д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, различают ВПРС с обострениями и ВПРС без обостре-

### Открывая горизонты терапии ВПРС

ний. Дело в том, что клиническое течение ВПРС вначале характеризуется наличием обострений, но по мере увеличения длительности заболевания и нарастания его прогрессирования активность обострений снижается вплоть до полного исчезновения.

У 90% пациентов наблюдается переход от РРС к ВПРС и только в 10% случаев заболевание с самого начала постепенно прогрессирует и классифицируется как первично-прогрессирующий РС (ППРС). Важно, что прогрессирование заболевания с увеличением баллов по EDSS (Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала инвалидизации) отмечается у большинства пациентов с РРС независимо от активности РС и связано с атрофией мозга<sup>2</sup>. Для описания феномена нарастания инвалидизации у пациентов, удовлетворяющих критериям эффективного лечения РРС, было предложено понятие «молчаливая прогрессия», которая в основном связана с «тлеющими очагами» – неактивной центральной частью с отсутствием или небольшим количеством макрофагов, окруженной ободком активированной микроглии. Показано, что относительный объем мозга у пациентов с РРС уменьшается даже в отсутствие активности заболевания. Переход от РРС к вторично-прогрессирующему рассеянному склерозу

занимает не один год. Как следствие – изменение воспалительной реакции в центральной нервной системе и утрата компенсаторных механизмов. Сдвиг от новых очагов к медленно расширяющимся очагам, от активных очагов к смешанным и «тлеющим» активным/неактивным очагам сопровождается увеличением нелокального воспаления, митохондриальной декомпенсацией, снижением ремиелинизации, потерей нейронной сети и пластичности мозга.

Четких клинических, нейровизуализационных, иммунопатологических или гистологических критериев определения периода перехода РРС в ВПРС не существует<sup>3</sup>. Между тем при выявлении ранних признаков ВПРС возникает необходимость пересмотра терапии для предотвращения дальнейшего нарастания неврологического дефицита. Поэтому важно определять период перехода РРС в ВПРС на раннем этапе с помощью регулярного мониторинга неврологического дефицита.

В долгосрочном когортном исследовании с участием 123 пациентов с РС и более чем восьмилетним периодом наблюдения в 70% случаев переходный период РРС в ВПРС, или так называемый период неопределенности, составил три-четыре года. Только у 20 пациентов отмечалось прогрессирование до подтверждения ВПРС<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions // Neurology. 2014. Vol. 83. № 3. P. 278–286.

<sup>2</sup> Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis // Ann. Neurol. 2019. Vol. 85. № 5. P. 653–666.

<sup>3</sup> Burtchell J., Fetty K., Miller K. et al. Two sides to every story: perspectives from four patients and a healthcare professional on multiple sclerosis disease progression // Neurol. Ther. 2019. Vol. 8. № 2. P. 185–205.

<sup>4</sup> Sand I.K., Krieger S., Farrell C., Miller A.E. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis // Mult. Scler. 2014. Vol. 20. № 12. P. 1654–1657.



## Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

В условиях клинической практики врачи зачастую медлят с диагностикой ВПРС, не решаются диагностировать ВПРС в силу обусловленной им психологической нагрузки. Переход к ВПРС воспринимается пациентами негативно – как поворотный этап заболевания, у них часто возникает чувство покинутости и отсутствие представлений о возможных дальнейших шагах. Из-за отсутствия перспектив лечения диагноз ВПРС пациенты воспринимают как приговор<sup>5,6</sup>.

По словам профессора А.Н. Бойко, до недавнего времени в арсенале врача-невролога для лечения ВПРС имелось крайне мало терапевтических опций, поскольку имеющиеся препараты изучались у небольшой группы пациентов с вторичной прогрессией и в основном с обострениями<sup>7-10</sup>. А терапевтические возможности при вторичном прогрессировании РС без

обострений долгое время оставались ограниченными. Между тем, как показывают результаты исследования актуальных потребностей больных ВПРС, 48,4% пациентов отдают предпочтение доступной эффективной инновационной терапии<sup>7</sup>. Эффективность лекарственных средств они оценивают по-разному: 48% респондентов считают, что препараты им помогают, 28% оценивают эффективность препаратов нейтрально, а 16,4% убеждены в отсутствии эффекта от их применения.

Предполагается, что современные стратегии лечения, направленные на предотвращение или замедление прогрессирования заболевания, будут наиболее эффективны, если их использовать на ранних стадиях перехода РС в ВПРС. Но проблема выбора терапии ВПРС, особенно в отсутствие обострений, остается актуальной. Появление препарата сипонимод (Кайендра)

в России призвано решить данную проблему.

Сипонимод – селективный модулятор сфингозин-1-фосфат (SIP)-рецепторов, в основном воздействует на рецепторы SIP1 и SIP5 человека. Сипонимод оказывает не только периферическое воздействие на лимфоциты, подавляя их выход из лимфатических узлов, но и центральный противовоспалительный эффект, активируя SIP5-рецепторы олигодендроцитов, влияя на их созревание, выживаемость и способствуя ремиелинизации. Подавление воспаления и протекция олигодендроцитов лежат в основе двойного механизма действия сипонимода (Кайендры).

Таким образом, в внедрении в повседневную практику препарата Кайендра у неврологов и пациентов появились новые возможности адекватной терапии ВПРС как с обострениями, так и без них<sup>11</sup>.

### Таргетная терапия ВПРС: снижение обострений, замедление прогрессирования и нейродегенеративных изменений

Усиление инвалидизации при РС неотделимо от прогрессирования инвалидизации<sup>12</sup>. По мнению Стеллы Анатольевны СИБЕРЦЕВОЙ, руководителя Центра рассеянного склероза МСЧ «Нефтяник» (Тюмень), д.м.н., профессора, врач должен установить, следствием обострения или результатом независимого от обострения прогрессирования РС является нараста-

ние инвалидизации. От этого будет зависеть выбор фармакотерапии.

Согласно проекту клинических рекомендаций по РС (2020), усиление инвалидизации после обострения есть стойкое нарастание инвалидизации по шкале EDSS, подтвержденное как минимум двумя измерениями EDSS, одно из которых выполнено не ранее 30 дней от начала обострения, вто-



Профессор, д.м.н.  
С.А. Сиверцева

<sup>5</sup> Davies F, Edwards A., Brain K. et al. You are just left to get on with it': qualitative study of patient and carer experiences of the transition to secondary progressive multiple sclerosis // *BMJ Open*. 2015. Vol. 5. № 7. P. e007674.

<sup>6</sup> O'Loughlin E., Hourihan S., Chataway J. et al. The experience of transitioning from relapsing remitting to secondary progressive multiple sclerosis: views of patients and health professionals // *Disabil. Rehabil.* 2017. Vol. 39. № 18. P. 1821–1828.

<sup>7</sup> Panitch H., Miller A., Paty D. et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study // *Neurology*. 2004. Vol. 63. № 10. P. 1788–1795.

<sup>8</sup> Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9139. P. 1491–1497.

<sup>9</sup> Hartung H.-P., Gonsette R., König N. et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial // *Lancet*. 2002. Vol. 360. № 9350. P. 2018–2025.

<sup>10</sup> Montalban X., Hauser S.L., Kappos L. et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. № 3. P. 209–220.

<sup>11</sup> Kappos L., Bar-Or A., Cree B.A.C. et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study // *Lancet*. 2018. Vol. 391. № 10127. P. 1263–1273.

<sup>12</sup> Kappos L., Butzkueven H., Wiendl H. et al. Greater sensitivity to multiple sclerosis disability worsening and progression events using a roving versus a fixed reference value in a prospective cohort study // *Mult. Scler.* 2018. Vol. 24. № 7. P. 963–973.



## 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

рое – не менее чем через три месяца после него. Подтвержденное прогрессирование инвалидизации (ППИ) – стойкое нарастание неврологических нарушений по EDSS по сравнению с исходным уровнем, вне периода обострений и не связанное с перенесенным ранее обострением.

Значимым нарастанием неврологических нарушений считается увеличение показателя EDSS на 1,5 балла при исходном балле EDSS 0, на 1,0 балла при исходном балле EDSS 1,0–5,5, на 0,5 балла при исходном балле EDSS  $\geq 6,0$ . Подтвержденное прогрессирование может быть зафиксировано при сохранении/увеличении данных изменений во время визита через три или шесть месяцев. Обязательным считается отсутствие обострений в период измерения. Диагноз ВПРС в текущей клинической практике устанавливается ретроспективно – через 12 месяцев и более.

Как уже отмечалось, четких критериев перехода ремиттирующего РС во вторично-прогрессирующее заболевание не существует. Прогрессирующее ухудшение исходного состояния между обострениями свидетельствует о переходе к ВПРС.

В исследовании A. Solari и соавт. (2019) методом анкетирования с помощью опросника оценивали различие в возрасте начала РС и ВПРС с точки зрения пациента и врача-невролога<sup>13</sup>. Согласно полученным данным, диагноз ВПРС определялся пациентом в среднем на 2,7 года ранее, чем врачом.

По данным опроса практикующих врачей, к признакам перехода РС в ВПРС можно отнести усугубление не связанных с обострением симптомов, неспособность пациента вернуться к исходным показателям после обострения, уменьшение количества

обострений со временем, изменение походки и дистанции ходьбы, повышенную утомляемость, прогрессирующее когнитивное снижение.

В данном аспекте особый интерес представляет анкета MSProDiscuss – новый инструмент, который поможет врачу выявить риск прогрессирования заболевания, разработанный на основе количественного исследования с участием врачей и пациентов, а также на эмпирической оценке данных реальной клинической практики. Анкета MSProDiscuss включает в себя три домена: оценку эффективности заболевания, характера симптомов и их влияния на повседневную активность в течение последних шести месяцев. Итоговый показатель соотносится с системой «светофор» и отражает риск наличия прогрессирования.

Так сложилось, что терапия РС, которая бы препятствовала прогрессированию инвалидизации при ВПРС, отсутствует. Сегодня перспективы в этом направлении связывают с зарегистрированным в России препаратом Кайендра (сипонимод).

В исследовании у пациентов с ВПРС на фоне применения препарата Кайендра достоверно в отличие от плацебо уменьшился риск подтвержденно прогрессирования инвалидизации в течение трех месяцев на 21%, в течение шести месяцев – на 26%<sup>14</sup>.

По данным субанализа R. Gold и соавт. (2019), Кайендра по сравнению с плацебо достоверно уменьшала у пациентов с активным ВПРС риск ППИ в течение трех месяцев на 31%, в течение шести месяцев – на 37%<sup>14</sup>.

Высокая эффективность терапии Кайендрой у пациентов с ВПРС подтверждена результатами исследования и в российской субпопуляции<sup>15</sup>. Согласно полученным данным, приме-

нение препарата Кайендра достоверно уменьшило риск ППИ в течение трех месяцев на 54%, в течение шести месяцев – на 67% по сравнению с плацебо. Эффективность сипонимода (Кайендры) в отношении прогрессирования РС доказана в исследовании EXPAND с участием пациентов с ВПРС с уровнем инвалидизации от 3,0 до 6,5 балла по EDSS<sup>11,14</sup>. Использование препарата Кайендра ассоциировалось с достоверным уменьшением среднегодовой частоты обострений на 55% во всей популяции EXPAND и на 46% – в популяции с активным ВПРС. Кроме того, препарат Кайендра у пациентов с ВПРС достоверно уменьшал количество активных очагов в режиме T1 на 87%, нарастание объема очагов в режиме T2 – до 79%. У пациентов с активным ВПРС на фоне применения препарата Кайендра уменьшилось количество Gd+ очагов в режиме T1 на 85% и количество новых или увеличивающихся очагов в режиме T2 до 80%.

Анализ открытой продленной фазы EXPAND продемонстрировал стабильные долгосрочные результаты и преимущество раннего назначения терапии сипонимодом. На каждые два года непрерывной терапии препаратом Кайендра прогрессирование инвалидизации отодвигалось на один год<sup>16</sup>. В целом применение препарата Кайендра позволяет пациентам с ВПРС продлить время без инвалидизации на 4,3 года.

Терапия препаратом Кайендра у больных ВПРС через 12 месяцев применения замедляет атрофию серого вещества коры головного мозга на 88–102%, атрофию таламуса – на 47–60%, общую атрофию паренхимы мозга – на 40–49% по сравнению с плацебо<sup>17</sup>. Аналогичная тенденция наблюдается и через 24 месяца лечения этим пре-

<sup>13</sup> Solari A., Giovannetti A.M., Giordano A. et al. Conversion to secondary progressive multiple sclerosis: patient awareness and needs. Results from an online survey in Italy and Germany // Front. Neurol. 2019. Vol. 10. ID 916.

<sup>14</sup> Gold R., Kappos L., Bar-Or A. et al. Efficacy of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis patients with active disease: the EXPAND study subgroup analysis // Mult. Scler. 2019. Vol. 25. Suppl. 2.

<sup>15</sup> Евдошенко Е.П., Неофидов Н.А., Бахтиярова К.З. и др. Эффективность и безопасность сипонимода у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в Российской Федерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 10–2. С. 111–120.

<sup>16</sup> Kappos L. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with SPMS: EXPAND Extension analysis up to 5 years. American Academy of Neurology. 2020. Abstr. 003.

<sup>17</sup> Eshaghi A., Prados F., Brownlee W.J. et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis // Ann. Neurol. 2018. Vol. 83. № 2. P. 210–222.





## Сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма»

паратом.

Немаловажно, что терапия препаратом Кайендра оказывает благоприятное воздействие на когнитивные функции больных ВПРС. Пациенты, принимающие препарат Кайендра, имеют значительно более низкий риск устойчивого снижения показателя SDMT и более высокий показатель SDMT по сравнению с пациентами, получающими плацебо<sup>18</sup>. При этом различия среднего изменения SDMT относительно исходного уровня значительно лучше у пациентов, принимающих Кайендру, через 12 и 24 месяца терапии по сравнению с плацебо. Низкий индекс переноса намагничен-

ности MTR отражает выраженность демиелинизации в очагах, нормальном сером и белом веществе головного мозга, коррелирует с митохондриальной дисфункцией, в меньшей степени с дисфункцией олигодендроцитов и астроцитов<sup>19</sup>.

В исследовании EXPAND III фазы оценивали влияние препарата Кайендра на индекс переноса намагниченности MTR и клинические показатели ВПРС. Согласно полученным данным, сипонимод значительно уменьшил риск подтвержденного прогрессирования инвалидизации, замедлил снижение скорости обработки информации, оказал положительное

влияние на атрофию серого вещества и изменения MTR в неизменной ткани головного мозга, кортикальном сером веществе и неизменном белом веществе головного мозга<sup>10</sup>.

Таким образом, доказанное в исследовании замедление прогрессирования инвалидизации на фоне терапии препаратом Кайендра обусловлено не только подавлением воспаления, но и воздействием на нейродегенеративные процессы. Особое значение в повышении эффективности лечения имеет своевременное назначение терапии препаратом Кайендра пациентам с ВПРС как с обострениями, так и без них.

### Кайендра для пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом

Заведующая межклубным отделением рассеянного склероза Городской клинической больницы № 24, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Екатерина Валериевна ПОПОВА в начале выступления представила участникам симпозиума три портрета пациентов с ВПРС, которым можно и нужно назначать таргетную терапию препаратом Кайендра.

Первым потенциальным кандидатом является пациент с установленным диагнозом ВПРС, инвалидностью. Его возраст – 45–55 лет, текущий диагноз – ВПРС, EDSS  $\geq$  5,5 балла. Принимает ИФН, окрелизумаб или митоксантрон. Обострения редки – один раз в два года. Заболевание подпадает под классификацию как активного, так и неактивного ВПРС. Прогрессирование ВПРС продолжается и может быть выявлено. Инвалидность и медленное увеличение неврологического дефицита влекут за собой изолированность от общества, отсутствие работы, сложности в пе-

редвижении и самообслуживании и снижают качество жизни.

Второй потенциальный кандидат – так называемый скрытый пациент с РРС и признаками ВПРС. Его возраст – 45–50 лет, текущий диагноз – РРС, EDSS – 4–5 баллов, длительность заболевания – 5–10 лет. Принимает терапию первой или второй линии. Обострения редки, но имеются признаки прогрессирования заболевания. Для пациента характерны утомляемость, сложности в выполнении работы по дому, снижение активности, когнитивные нарушения. В такой ситуации необходимо зафиксировать увеличение EDSS, подтвердить ППИ и установить диагноз ВПРС, чтобы своевременно перевести больного на адекватную терапию.

Третий потенциальный кандидат – «переходной пациент» с РРС, признаками прогрессирования заболевания и одним обострением в год. Возраст – 35–40 лет, текущий диагноз – РРС, EDSS – 3–4 балла, длительность заболевания – 8–10 лет с момента постановки диагноза. Принимает ИФН и глатирамера ацетат. Из-за частых



Д.м.н. Е.В. Попова

обострений заболевания (с признаками прогрессирования) пациент испытывает дискомфорт и снижение трудовой активности. В этом случае врачу важно уловить прогрессирование между обострениями (зафиксировать рост EDSS независимо от обострений) и диагностировать ВПРС. Безусловно, раннее вмешательство при ВПРС способно замедлить прогрессирование инвалидизации.

Все указанные пациенты должны рассматриваться как кандидаты на терапию сипонимодом. Кайендра – первый таргетный препарат с доказанной эффективностью в отношении вторично-прогрессирующего течения рассеянного склероза как с обострениями, так и без них.

<sup>18</sup> Benedict R., Cree B., Tomic D. et al. Impact of siponimod on cognition in patients with secondary progressive multiple sclerosis: results from phase III EXPAND study. 70<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Los Angeles, CA, 2018. Abstr. 004.

<sup>19</sup> Moccia M., van de Pavert S., Eshaghi A. et al. Pathologic correlates of the magnetization transfer ratio in multiple sclerosis // Neurology. 2020. Vol. 95. № 22. P. e2965–e2976.



## 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

Одобрение препарата Кайендра основано на результатах рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования EXPAND, в котором участвовали 94 российских пациента с более ранней и активной фазой течения ВПРС старше 40 лет<sup>12</sup>. Как показали результаты, на фоне применения препарата Кайендра в российской популяции пациентов с ВПРС риск трехмесячного подтвержденного ППИ снизился на 54%, шестимесячного – на 67%. Более того, препарат Кайендра продемонстрировал снижение среднегодовой частоты обострений на 61,4% по сравнению с плацебо. У пациентов с ВПРС препарат Кайендра через 12 месяцев достоверно уменьшал количество Gd+ очагов в режиме T1 на 69,1%, через 24 месяца – на 84,1%<sup>10</sup>. Сегодня основная задача специалиста заключается в раннем выявлении больных с высоким риском ВПРС или на ранних стадиях перехода от РРС к ВПРС и использовании новых препаратов, действие которых направлено на замедление прогрессирования инвалидизации. Таким препаратом, без сомнения, является Кайендра.

Препарат Кайендра в форме таблеток принимают внутрь утром независимо от приема пищи, запивая стаканом воды. Начало терапии сипонимодом с титрации дозы, как правило, хорошо переносится пациентами. Важно, что не требуется коррекция дозы препарата у пациентов 65 лет и старше, с нарушением почек или печени (противопоказан при печеночной недостаточности). Сипонимод оказывает минимальное влияние на способность управления транспортными средствами.

Перед назначением препарата Кайендра необходимо сделать генотипирование по изоферменту CYP2C9 с целью определения метаболического статуса. Препарат не показан к применению при генотипе CYP2C9 3\*3\*. У пациентов с CYP2C9\*1\*3- и CYP2C9 2\*3\*-генотипами поддерживающая доза должна составлять 1 мг. Остальные пациенты (CYP2C9 1\*1\*, 1\*2\* и 2\*2\*) могут получать дозу 2 мг (после титрования).

Согласно инструкции к препарату, исходная электрокардиограмма выполняется пациентам, имеющим

в анамнезе синусовую брадикардию (частота сердечных сокращений < 55 уд/мин), АВ-блокаду 1-й или 2-й степени, инфаркт миокарда или сердечную недостаточность. Кроме того, нужно оценивать показатели аспаратаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы и билирубина, результаты общего анализа крови за последние шесть месяцев. Женщинам репродуктивного возраста следует назначать тест на беременность, поскольку терапия Кайендрой беременным противопоказана. Пациенты с сахарным диабетом и увеитом в анамнезе до начала и во время терапии препаратом Кайендра должны проходить офтальмологическое обследование. Пациентов, у которых отсутствуют документально подтвержденные данные о перенесенной ветряной оспе или полном курсе вакцинации от нее, перед началом терапии необходимо обследовать на наличие антител.

Схема титрации дозы препарата Кайендра позволяет митигировать риски брадикардии, вызванной модуляцией S1P. Прием сипонимода можно безопасно инициировать в домашних условиях с помощью пятидневной титрации в отсутствие кардиологических рисков. В случае пропуска дозы необходимо провести титрацию повторно.

В России препарат Кайендра представлен в двух дозах – 0,25 и 2 мг, что следует учитывать при его назначении.

При переключении пациента с глатирамера ацетата, ИФН-бета, финголимода или диметилфумарата на терапию сипонимодом период отмычки не требуется, если количество лимфоцитов находится в пределах нормальных значений. При переключении на сипонимод с кладрибина необходим перерыв 6–8 месяцев в зависимости от скорости восстановления уровня лимфоцитов. После натализумаба пациенты должны соблюдать базовый интервал отмычки от восьми до 12 недель. После использования терифлуномада процедуру ускоренной элиминации в течение 11–14 дней или соблюдают отмычковый интервал 3,5 месяца. После применения окрелизумаба сипонимод

назначают не ранее чем через шесть месяцев. Переход с алетмузамаба на сипонимод не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза отчетливо превышает потенциальный риск у конкретного пациента.

Таким образом, после мониторинга клинического состояния пациента с ВПРС с учетом периода отмычки пациенту назначается терапия препаратом Кайендра. Терапию начинают с дозы 0,25 мг в первый и второй дни. На третий день однократно принимается 0,5 мг (две таблетки по 0,25 мг), на четвертый день однократно 0,75 мг (три таблетки по 0,25 мг) и на пятый день однократно 1,25 мг (пять таблеток по 0,25 мг) до достижения поддерживающей дозы 2 мг один раз в сутки, начиная с шестого дня. Рекомендованная поддерживающая доза для пациентов с CYP2C9\*1\*3- и CYP2C9\*2\*3-генотипами составляет 1 мг один раз в сутки. В первые шесть дней следует фаза титрации согласно инструкции. При пропуске приема очередной дозы в один из шести дней фазы титрации лечение следует начать с новой стартовой упаковки.

### Заключение

Долгое время терапевтические возможности, способствующие эффективному замедлению инвалидизации и прогрессирования ВПРС, оставались ограниченными. С регистрацией препарата Кайендра (сипонимода) в Российской Федерации и его внедрением в рутинную практику в распоряжении неврологов и пациентов появилась первая таргетная терапия с доказанной эффективностью при ВПРС.

Подтвержденная эффективность сипонимода (Кайендры) в широкой популяции пациентов с ВПРС позволяет рекомендовать его к применению как при наличии обострений, так и в их отсутствие. Ранняя постановка диагноза ВПРС и использование препарата Кайендра способствуют более значимому замедлению прогрессирования инвалидизации. \*





# Восемь инфузий к свободе

*Рассеянный склероз – широко распространенное, хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с большой вариабельностью клинического течения. Активное течение рассеянного склероза характеризуется выраженной клинической симптоматикой, высокими темпами прогрессирования, частотой и тяжестью обострений.*

*23 сентября 2021 г. состоялся симпозиум «Восемь инфузий к свободе» по вопросам применения моноклональных антител в лечении рассеянного склероза. Алемтузумаб (Лемтрада®) – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, разрешенное к применению в Российской Федерации для лечения рассеянного склероза с высокоактивным течением. В рамках симпозиума ведущие эксперты из разных регионов России проанализировали эффективность алемтузумаба при рассеянном склерозе, преимущества и особенности профиля безопасности, а также поделились опытом его применения в условиях реальной клинической практики.*



Д.м.н. Е.В. Попова

Заведующая межклубным отделением рассеянного склероза Городской клинической больницы № 24, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Екатерина Валериевна ПОПОВА отметила, что сегодня для лечения рассеянного склероза применяют ряд терапевтических опций, позволяющих снизить активность заболевания и замедлить прогрессирование инвалидизации больных. В первой и второй линиях лечения рассеянного склероза применяют интерферо-

## На рубеже десятилетия: долгосрочные результаты терапии иммунной реконституции

ны (ИФН), глатирамера ацетат (ГА), терифлуномид, финголимод, диметилфумарат, натализумаб, окрелизумаб. Индукционная терапия при активном течении рассеянного склероза подразумевает использование митоксантрона с последующим переходом на поддерживающую терапию иммуномодуляторами первой линии ИФН/ГА. К терапии, направленной на иммунную реконституцию рассеянного склероза, относят препараты алемтузумаб и кладрибин. Алемтузумаб – гуманизованное моноклональное антитело, которое селективно связывается с CD-52, белком, экспрессируемым на В- и Т-лимфоцитах. Препарат одобрен более чем в 70 странах мира, включая страны Европейского союза, США, Российскую Федерацию, для лечения пациентов с высокоактивным течением ремиттирующего рассеянного склероза (РРС)<sup>1</sup>. В июне 2016 г. он был зарегистрирован в России. Рекомендованная доза алемтузумаба – 12 мг в день в виде внутривенной капельной инфузии.

Лечебный курс включает два цикла: первый – 12 мг в день в течение пяти последовательных дней, второй – 12 мг в день в течение трех последовательных дней через 12 месяцев после первого курса.

В соответствии с инструкцией и рекомендациями российских экспертов, алемтузумаб показан:

- 1) пациентам с высокоактивным течением заболевания, несмотря на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум одним препаратом, изменяющим течение рассеянного склероза (ПИТРС);
- 2) наивным пациентам с быстро прогрессирующим тяжелым РРС, то есть перенесшим два инвалидизирующих обострения или более в течение года и имеющих один очаг или более по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга;
- 3) пациентам с высокоактивным РРС и высоким риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

<sup>1</sup> Cohen J.A., Coles A.J., Arnold D.L. et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9856. P. 1819–1828.



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

тии (ПМЛ) после завершения двух полных лет терапии натализумабом<sup>2</sup>.

Основанием для регистрации алемтузумаба послужили завершённые клинические исследования III фазы (CARE-MS I и CARE-MS II), в которых он продемонстрировал эффективность в отношении высокоактивного рассеянного склероза с преобладающим воспалительным компонентом. Были также проведены постмаркетинговые наблюдения пациентов с рассеянным склерозом, позволившие проанализировать контингент больных, которым требуются повторные инфузии алемтузумаба. Так, в расширенном исследовании TOPAZ выполнен ретроспективный анализ данных пациентов из исследований CARE-MS I и CARE-MS II для оценки эффективности и безопасности алемтузумаба на фоне высокоактивного течения рассеянного склероза за девять лет наблюдения.

Высокоактивный рассеянный склероз характеризуется наличием двух или более обострений в течение одного года перед началом исследования и выявлением одного или более контрастируемого очага или увеличением количества очагов по данным МРТ головного и/или спинного мозга. Кроме того, рассеянный склероз высокой активности определяется в зависимости от частоты обострений, очагов по данным МРТ и результатов эффективности предшествующей терапии ПИТРС (новые и/или увеличенные в размере очаги, отсутствие эффекта от проводимой терапии).

Итак, в исследованиях CARE-MS I и CARE-MS II сравнивали эффективность и безопасность алемтузумаба и подкожного ин-

терферона-бета-1а у пациентов с рассеянным склерозом высокой активности. В проведенном ретроспективном исследовании проанализированы данные пациентов, которые в течение двух лет получали алемтузумаб, и пациентов, получавших ИФН-бета-1а, с дополнительным семилетним наблюдением за пациентами из группы алемтузумаба.

Результаты исследования субпопуляции пациентов с высокоактивным течением рассеянного склероза показали, что на фоне алемтузумаба снижается средняя частота обострений и достоверно уменьшается риск прогрессирования инвалидизации по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) по сравнению с ИФН-бета-1а<sup>3</sup>.

По словам эксперта, положительная динамика по EDSS в группе больных, получавших алемтузумаб, свидетельствует об уменьшении степени выраженности неврологического дефицита. Важно, что уменьшение EDSS даже на один балл означает улучшение состояния или стабилизацию процесса. При своевременном начале терапии большинство пациентов с рассеянным склерозом способны передвигаться самостоятельно и могут иметь минимальный неврологический дефицит.

В настоящее время используется один из новых критериев эффективности терапии – подтвержденное уменьшение инвалидизации (confirmed disability improvement, CDI) – показатель, оценивающий способность ПИТРС обратить исходную инвалидизацию. Определение CDI требует повторных подтверждений балла EDSS, поэтому дан-

ный показатель устойчив к временным колебаниям, влияющим на точность однократной оценки, и фиксирует уменьшение инвалидизации достаточной величины и стойкости, которое может расцениваться как значимое изменение. При этом оцениваются исходные значения балла EDSS – два и более.

В исследованиях CARE-MS I и CARE-MS II в группе алемтузумаба к концу девятого года наблюдения у 50% пациентов с высокоактивным течением рассеянного склероза отмечались подтвержденное уменьшение инвалидизации и регресс неврологического дефицита. На фоне и после лечения алемтузумабом пациенты сохраняли стабильное состояние. Это очень важно для больных рассеянным склерозом, поскольку существенно повышаются их качество жизни и социальная активность.

Кроме того, данные МРТ с контрастным усилением показали достоверное снижение активности заболевания на фоне терапии алемтузумабом у пациентов с высокоактивным течением рассеянного склероза (рис. 1).

Положительный эффект от терапии алемтузумабом (снижение средней частоты обострений, отсутствие активности по данным МРТ) сохранялся не только во время проведения основных исследований, но и на протяжении последующего девятилетнего периода наблюдения. В клинических исследованиях используют показатель NEDA-3 – критерий отсутствия активности рассеянного склероза, оцененный по трем показателям (отсутствие прогрессирования по EDSS, МРТ-активности и обострений). Зафиксировано увеличение годичной оценки NEDA-3

<sup>2</sup> Хачанова Н.В., Бойко А.Н., Бахтиярова К.З. и др. Обновленные рекомендации совета экспертов по применению и обеспечению безопасности терапии препаратом алемтузумаб (Лемтрада) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 3. С. 82–91.

<sup>3</sup> Ziemssen T., Bass A.D., Berkovich R. et al. Efficacy and safety of alemtuzumab through 9 years of follow-up in patients with highly active disease: post hoc analysis of CARE-MS I and II patients in the TOPAZ extension study // CNS Drugs. 2020. Vol. 34. № 9. P. 973–988.



## 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

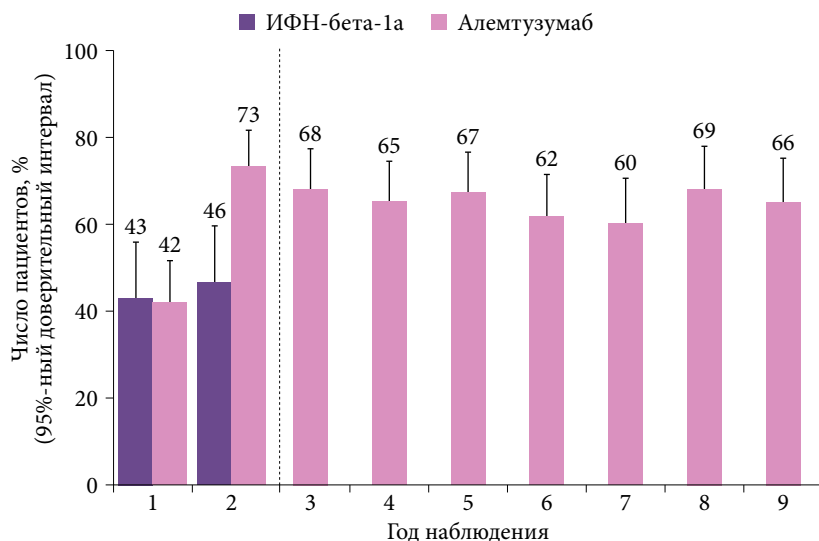


Рис. 1. Отсутствие МРТ-активности у пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом на фоне алемтузумаба

в группе пациентов, получавших алемтузумаб, что подтверждает высокую эффективность препарата при агрессивном течении рассеянного склероза.

На фоне терапии алемтузумабом снижение скорости атрофии мозга более значимое, чем при использовании высокодозного ИФН-бета-1а.

В рамках ретроспективного анализа оценивали долгосрочные результаты, в частности частоту проведения дополнительных курсов терапии алемтузумабом. В конце девятого года наблюдения доля пациентов, не получавших дополнительных введений алемтузумаба и других ПИТРС, в расширенных исследованиях составила 50%. Определенным группам пациентов потребовались дополнительные курсы лечения алемтузумабом. По мнению исследователей, к назначению последующих курсов терапии нужно подходить индивидуально, оценивать все за и против. В отсутствие противопоказаний допустимо назначение алемтузумаба в дальнейшем в целях достижения устойчивого снижения признаков активности рассеянного склероза.

В заключение Е.В. Попова пред-

ставила клинический случай пациентки с рассеянным склерозом.

Пациентка С. 1968 года рождения, с дебютом оптического неврита в 1984 г. В течение длительного периода состояние оставалось стабильным. В 2006 г. случилось второе обострение, отмечались вестибулярные нарушения, скованность в ногах. На МРТ головного мозга – многоочаговые изменения. Установлен диагноз РРС, EDSS – 1,5 балла. Пациентке назначили терапию ГА. На фоне терапии наблюдались частые обострения, в связи с чем проводилась гормональная пульс-терапия. В 2009 г. по EDSS – 3 балла. В результате остаточного неврологического дефицита в ходе обострения больную перевели на высокодозный ИФН-бета-1а в дозе 44 мкг. Частота обострений снизилась. Проводилась гормональная пульс-терапия. В декабре 2011 г. EDSS составил 4,5 балла. После проведения МРТ было принято решение о смене терапии. Пациентке назначили натализумаб. Терапия натализумабом продолжалась в течение года. После этого пациентка верну-

лась на терапию ГА. После двух обострений на фоне лечения, купированных гормональной пульс-терапией, больную перевели на терапию финголимодом. На фоне такой терапии сохранялась стабильность состояния, клиническая и МРТ-активность отсутствовали в течение полутора лет. С 2015 по 2017 г. отмечалась реактивация заболевания на фоне применения финголимодом, случались обострения. Поскольку тогда в России уже был зарегистрирован алемтузумаб, было принято решение о его назначении.

Перед назначением алемтузумаба следует соблюдать клинические рекомендации по подготовке к терапии и наблюдению за пациентами с рассеянным склерозом. Прежде всего необходим мониторинг клинического состояния пациента, включающий полный неврологический осмотр, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, исследования функции щитовидной железы, рентгенографию органов грудной клетки, диаскинтест, МРТ головного мозга с контрастированием. Кроме того, пациентам проводят профилактику герпетической инфекции, листериоза. Пациенты должны обладать иммунитетом к вирусу ветряной оспы. В первый день каждого курса алемтузумаба проводят тест на беременность пациенткам детородного возраста.

В процессе терапии препаратом алемтузумаб также осуществляют ежемесячный мониторинг (общий анализ крови с тромбоцитами, уровень креатинина сыворотки, общий анализ мочи с микроскопией, функция печени) с предоставлением результатов непосредственно лечащему врачу. Первый осмотр в центре рассеянного склероза проводят через четыре недели после инфузии. Далее обследуют пациентов каждые три месяца.

В июне 2017 г. пациентке после



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

предварительного периода вымывания предыдущего ПИТРС был проведен первый курс терапии алемтузумабом. Отмечалась положительная динамика лабораторных показателей в течение года после первого курса терапии. По данным МРТ, через год после первого курса алемтузумаба наступила стабилизация очагового процесса, активности рассеянного склероза не зафиксировано. Балл по EDSS снизился с 3,5 до 2.

В 2018 г. пациентка прошла вто-

рой курс терапии алемтузумабом. Положительная тенденция к нормализации биохимических показателей крови на фоне приема препарата сохранялась. При мониторинге уровня гормонов щитовидной железы каких-либо отклонений от нормы не выявлено.

Пациентка по настоящее время находится под наблюдением. В течение четырех лет отсутствуют признаки обострения, прогрессирования и активности заболевания по данным МРТ. Сохраняется

высокий уровень качества жизни, что подтверждает устойчивое длительное позитивное влияние короткого курса терапии алемтузумабом на течение рассеянного склероза.

Таким образом, при соблюдении четких показаний к применению и осуществлении мониторинга состояния пациента терапия алемтузумабом является эффективным инструментом контроля над активностью и прогрессированием рассеянного склероза.

### Экспертные подходы к выбору моноклональных антител при рассеянном склерозе

Как отметила руководитель Республиканского центра рассеянного склероза (г. Уфа), профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н. Клара Закиевна БАХТИЯРОВА, на сегодняшний день в России, в соответствии с федеральной программой, для терапии высокоактивного и быстро прогрессирующего рассеянного склероза доступны препараты моноклональных антител натализумаб, алемтузумаб и окрелизумаб. Как известно, на основании критериев высокой активности рассеянного склероза выделяют пациентов, получающих ПИТРС, резистентных к ним, а также с ранее не леченным быстро прогрессирующим рассеянным склерозом. Быстро прогрессирующий рассеянный склероз характеризуется двумя обострениями и более, приведшими к нарастанию неврологического дефицита на один балл и более по EDSS, и выявлением одного или более контрасти-

руемого гипоинтенсивного очага (режим T1) или значительным увеличением объема поражения в режиме T2 по сравнению с предыдущими данными МРТ головного мозга<sup>2</sup>.

В настоящее время в терапии рассеянного склероза активно используются моноклональные антитела, направленные на специфические антигены. Алемтузумаб селективно разрушает циркулирующие Т- и В-лимфоциты, при этом число клеток системы врожденного иммунитета (первая линия защиты от инфекций) практически не изменяется. Процесс репопуляции Т- и В-клеток начинается в течение нескольких недель после введения алемтузумаба, что ведет к восстановлению равновесия в иммунной системе.

Изучение механизма действия алемтузумаба продолжается. Исследователи полагают, что фармакодинамические изменения после введения алемтузумаба могут объяснить эффекты препарата у пациентов с рассеянным склерозом<sup>4,5</sup>. Согласно результатам иссле-



Профессор, д.м.н.  
К.З. Бахтиярова

дования CARE-MS I, в течение месяца после первой инфузии алемтузумаба среднее число циркулирующих В- и Т-лимфоцитов снижается, минимальные значения отмечаются через месяц после курса лечения, затем их количество восстанавливается в течение года. После каждого курса терапии алемтузумабом начинается процесс репопуляции лимфоцитов. Эти данные подтверждаются наблюдениями в реальной практике при ведении пациентов с рассеянным склерозом после терапии алемтузумабом<sup>6</sup>.

Среднее количество В-клеток достигает исходного и нормальных значений через три месяца после

<sup>4</sup> Turner M.J., Lamorte M.J., Chretien N. et al. Immune status following alemtuzumab treatment in human CD52 transgenic mice // J. Neuroimmunol. 2013. Vol. 261. № 1–2. P. 29–36.

<sup>5</sup> Cox A.L., Thompson S.A.J., Jones J.L. et al. Lymphocyte homeostasis following therapeutic lymphocyte depletion in multiple sclerosis // Eur. J. Immunol. 2005. Vol. 35. № 11. P. 3332–3342.

<sup>6</sup> Havrdova E., Horakova D., Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use // Ther. Adv. Neurol. Disord. 2015. Vol. 8. № 1. P. 31–45.



## 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

введения алемтузумаба. CD4 и CD8 Т-клетки восстанавливаются после каждого цикла терапии, но медленнее, чем В-клеточная репопуляция. Значение CD4-клеток достигает нижней границы нормы через 12 месяцев после лечения. Восстановление CD8-клеток до нижней границы нормы происходит примерно через девять месяцев после введения алемтузумаба. Многоцентровое исследование рутинной практики PROGRAM позволило оценить эффективность и безопасность переключения пациентов на алемтузумаб после предыдущей терапии ПИТРС. В проспективном исследовании проанализированы данные 170 пациентов. Среди них были наивные пациенты и получавшие ранее терапию ПИТРС в течение шести и более месяцев (ИФН, диметилфумарат, натализумаб, финголимод). Из них 108 пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом и неэффективным лечением ПИТРС и 21 пациент, стабильный на натализумабе, но с повышенным риском развития ПМЛ. Инфузии алемтузумаба проводились в третичных центрах исследования в Германии<sup>7</sup>.

В исследовании изучили исходные характеристики пациентов, а также безопасность и эффективность терапии, в том числе период до первого рецидива, время до подтвержденного ухудшения инвалидности и развития вторичных аутоиммунных нежелательных явлений.

Анализ исходных характеристик пациентов и анатомической локализации обострений показал, что, по данным МРТ головного и спинного мозга, в 55% случаев у пациентов присутствовали спинальные очаги, обуславливающие более неблагоприятное течение обострений. Кроме того, у большинства больных выявлялись поражения,

локализованные в полушариях головного мозга или зрительных нервах.

В группах пациентов, применявших алемтузумаб, достоверного увеличения степени инвалидизации не зарегистрировано. Подтвержденное усиление инвалидизации было менее характерно для пациентов из групп, переведенных на алемтузумаб. Речь идет о больных, не получивших терапию ПИТРС (наивные пациенты), находившихся на первой линии ПИТРС, стабильных пациентах на натализумабе с повышенным риском развития ПМЛ. Более благоприятные результаты в отношении развития вторичных аутоиммунных нежелательных явлений демонстрировали пациенты из тех же групп, которые были переведены на алемтузумаб.

Результаты исследования продемонстрировали, что применение алемтузумаба на ранних стадиях рассеянного склероза в первой и второй линии терапии ассоциируется с лучшими результатами лечения в отношении снижения риска обострений и прогрессирования инвалидизации. На фоне алемтузумаба риск развития вторичных аутоиммунных осложнений меньше, чем при использовании других ПИТРС.

Авторы другого многоцентрового проспективного исследования попытались ответить на вопрос, может ли лимфоцитарный профиль крови до начала лечения алемтузумабом помочь выявить больных с повышенным риском развития аутоиммунных нежелательных явлений. Исследователи установили, что пациенты с высоким процентом CD19+ В-клеток или плазмобластов до лечения алемтузумабом имеют более высокий риск развития аутоиммунных нежелательных явлений<sup>8</sup>.

Профессор К.З. Бахтиярова ак-

центрировала внимание на проблеме заболеваемости и лечения COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом.

В исследовании проанализированы данные 273 пациентов, которые на фоне терапии алемтузумабом заболели коронавирусной инфекцией. Подтвержденный диагноз COVID-19 зарегистрирован у 117 (43%) пациентов, подозрение на COVID-19 – у 156 (57%). Среди подтвержденных случаев заболевания коронавирусной инфекцией умеренное/легкое течение отмечалось у 77 (28%) больных, более тяжелое – у 40 (15%). Из них госпитализация потребовалась 10% пациентов.

Анализ исходов COVID-19 у пациентов, получавших инфузии алемтузумаба, показал выздоровление в большинстве случаев (56%). При этом в старших возрастных группах пациентов с рассеянным склерозом и коморбидной патологией риск тяжелого течения COVID-19 и летального исхода значительно выше. Тяжесть течения коронавирусной инфекции была более выражена у пациентов, получавших инфузии алемтузумаба менее двух месяцев назад. У больных, применявших инфузии алемтузумаба свыше трех-четырех месяцев назад, течение коронавирусной инфекции было легким и умеренным (рис. 2).

По словам лектора, в Республиканском центре рассеянного склероза в данный момент 24 пациента с рассеянным склерозом получают терапию алемтузумабом. Средний возраст пациентов на начало терапии – 31,42 года. Медиана длительности заболевания составила 5,8 года, продолжительности лечения предыдущими ПИТРС – шесть лет. Средняя продолжительность наблюдения составила 8,4 месяца.

<sup>7</sup> Pfeuffer S., Ruck T., Pul R. et al. Impact of previous disease-modifying treatment on effectiveness and safety outcomes, among patients with multiple sclerosis treated with alemtuzumab // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2021. Vol. 92. № 9. P. 1007–1013.

<sup>8</sup> Delgado P.E.W., Laguillo E.M., Heras S.M. et al. Predictive biomarkers to identify an increased risk of autoimmunity in patients treated with alemtuzumab // Neurology. 2021. Vol. 96. Suppl. 15.





Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

ца. Шесть человек получили два курса алемтузумаба. Показатели среднегодовой частоты обострений до назначения препарата алемтузумаб у пациентов, получавших ПИТРС, составили 2,1. У ранее не леченных пациентов в среднем было три обострения. На фоне терапии алемтузумабом не зарегистрировано ни одного обострения.

По данным МРТ, из шести больных только у одного к второму курсу терапии выявлен гипоинтенсивный очаг, накапливающий контрастный препарат в режиме T1. Исходно пациент имел более 30 активных патологических очагов различной локализации. Нормального уровня лимфоциты достигли примерно к десятому месяцу после введения алемтузумаба у 90% пациентов. К 12-му месяцу лечения уровень лимфоцитов достиг нижней границы нормы у 10% пациентов.

В рамках наблюдения оценивали профиль безопасности алемтузумаба. Так, нарушения функции щитовидной железы отмечались в одном случае. Зафиксировано снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) через год после первого курса приема алемтузумаба, пациент получил консультацию эндокринолога. Показатели уровня ТТГ после второго курса в норме.

Среди пациентов, получавших алемтузумаб, также были случаи заражения COVID-19.

Мужчина 1999 года рождения, стра-

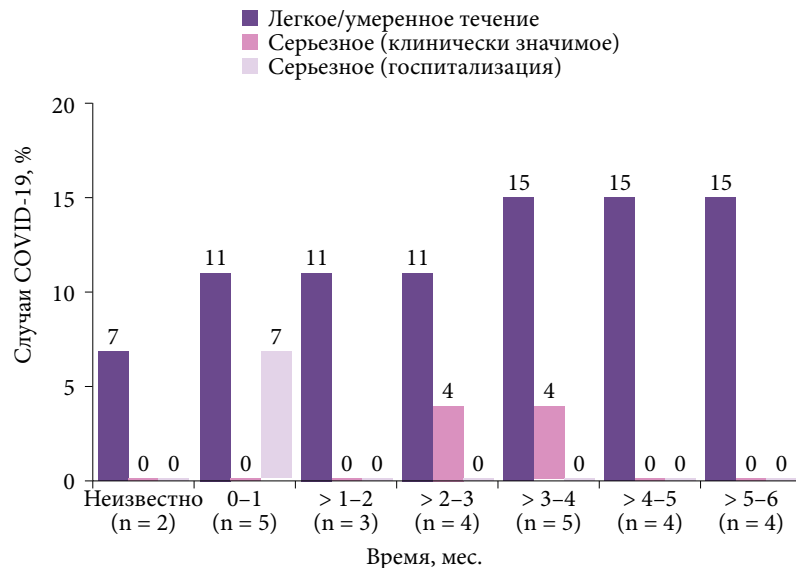


Рис. 2. Исходы случаев COVID-19 у пациентов, получавших алемтузумаб

дает PPC с 2009 г., EDSS – 2,5 балла. Заболел COVID-19 через десять месяцев после первой инфузии алемтузумаба. Течение коронавирусной инфекции было средней степени тяжести. По данным компьютерной томографии, поражение легких – 12%. Получал лечение в условиях стационара. Исход: выздоровление. Второй курс алемтузумаба проведен через 12 месяцев.

Мужчина 1989 года рождения, диагноз PPC с 2016 г. Заболел коронавирусной инфекцией через три месяца после второй инфузии алемтузумаба. Течение инфекционного заболевания было легким, получал лечение на дому. Исход: выздоровление.

Итак, в сложный период панде-

мии особенно важен взвешенный и безопасный подход к назначению эффективной терапии высокоактивного и быстро прогрессирующего рассеянного склероза. Влияние различных ПИТРС на тяжесть течения COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом требует дальнейшего изучения.

Подводя итог, профессор К.З. Бахтиярова подчеркнула, что имеющиеся на сегодняшний день результаты клинических испытаний алемтузумаба и данные реальной практики свидетельствуют о том, что препарат снижает частоту обострений и замедляет прогрессирование инвалидизации у пациентов с PPC.

**Лучшие практики ведения пациентов с рассеянным склерозом: мировой и российский опыт**

Руководитель Центра рассеянного склероза МСЧ «Нефтяник» (г. Тюмень), д.м.н., профессор Стелла Анатольевна СИБЕРЦЕВА подчеркнула, что ключевой задачей при выборе терапии, модулирующей течение рассеянного склероза, в настоящее время считается эффективное управление рисками. Назначение терапии

с использованием новых иммуномодулирующих препаратов, относящихся к моноклональным антителам, прежде всего подразумевает правильный отбор пациентов. Необходимо выбрать тот препарат, который будет наиболее эффективен у конкретного больного, и своевременно менять терапию при ее неэффективности.



Профессор, д.м.н. С.А. Сиверцева



## 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

Кроме того, перед началом терапии следует обучать и информировать пациентов о целях лечения и потенциальных нежелательных явлениях. Следует помнить, что повышение мотивации и приверженности пациента лечению – одна из основных составляющих эффективной терапии. В настоящее время разработаны памятки и руководства для пациентов и специалистов, в которых четко определена вероятность возникновения нежелательных явлений на фоне терапии.

Алемтузумаб рекомендован для монотерапии пациентов с высокоактивным течением РРС. При раннем выявлении и соблюдении мониторинга безопасности риск развития нежелательных реакций на фоне терапии алемтузумабом хорошо изучен и управляем. Согласно плану управления риском, подготовка и проведение инфузии алемтузумаба должны осуществляться в специализированном неврологическом отделении стационара под контролем и наблюдением специально обученного медицинского персонала. Важным аспектом ведения пациента, получающего терапию алемтузумабом, является профилактика и симптоматическое лечение оппортунистических заболеваний, а также постоянный мониторинг безопасности. Неблагоприятные исходы лечения можно предотвратить за счет раннего выявления и последующего своевременного купирования побочных эффектов.

Еще одно не менее важное условие – тестирование пациентов на антитела к вирусу ветряной оспы до начала курса лечения алемтузумабом. В отсутствие антител к вирусу ветряной оспы пациентам проводят вакцинацию против инфекции, вызванной вирусом *Varicella zoster*. Чтобы

эффект вакцинации проявился полностью, лечение препаратом алемтузумаб назначают не ранее чем через шесть недель после вакцинации.

К решению вопроса о вакцинации пациентов с рассеянным склерозом от COVID-19 необходимо подходить строго индивидуально, с учетом коморбидных заболеваний, риска развития осложнений. Терапию алемтузумабом можно начинать не ранее чем через четыре недели после введения последней дозы вакцины от коронавирусной инфекции. Вакцинацию следует проводить спустя шесть и более месяцев после лечебного курса алемтузумаба. При этом необходимо учитывать, что иммунный ответ на вакцину может быть снижен. Начало следующего курса алемтузумаба возможно не ранее чем через четыре недели после введения последней дозы вакцины<sup>9</sup>.

В связи с высокой частотой развития герпетической инфекции в период после инфузии алемтузумаба рекомендуется профилактический прием ацикловира в дни инфузии и в течение 28 дней после нее. Как показывают данные исследований, частота герпетической инфекции в первый месяц после каждого курса алемтузумаба ниже у пациентов, получавших профилактику ацикловиrom<sup>6</sup>.

На фоне терапии моноклональными антителами повышается риск развития оппортунистических инфекций. Необходимо предупредить пациента, что в случае сохранения у него температуры тела выше субфебрильных цифр (выше 37,1 °C) в течение 24 часов после последней инфузии, увеличения лимфатических узлов, появления симптомов тошноты, рвоты, непроходящей головной боли или какого-либо другого изменения состояния он должен незамедли-

тельно сообщить об этом лечащему врачу. Сохранение указанных симптомов свыше 24 часов после последней инфузии может быть признаком развития оппортунистической инфекции, протекающей атипично.

В данном аспекте крайне важна профилактика листериоза, который может привести к тяжелым осложнениям или летальному исходу больных рассеянным склерозом. Необходимо информировать пациентов и их родственников, что для снижения риска развития листериоза больные, получающие алемтузумаб, должны избегать употребления в пищу недостаточно термически обработанного мяса, морепродуктов, паштетов, мясных, рыбных деликатесов, сыров мягких сортов и непастеризованной молочной продукции две недели до, во время и в течение месяца после лечения.

Данные клинических исследований свидетельствуют о вероятности развития аллергических и неаллергических реакций у пациентов, получающих инфузии алемтузумаба. Механизм гиперчувствительности связан с особенностью взаимодействия моноклональных антител с иммунной системой и развитием иммуноопосредованных реакций. Моноклональные антитела – специфические иммуноглобулин Е-антитела, которые генерируются уже при первом введении алемтузумаба, распознаются во время последующих курсов и вызывают провоспалительный ответ<sup>10</sup>.

К клиническим симптомам реакции гиперчувствительности относят кожные проявления (90% случаев), ангионевротический отек, гиперемиию. Важными признаками являются респираторные симптомы и гипотензия. Чаще эти симптомы развиваются в течение 24 часов после инфузии

<sup>9</sup> Хачанова Н.В., Тотолян Н.А., Власов Я.В. и др. Рекомендации по вакцинации пациентов с рассеянным склерозом от COVID-19 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. Т. 13. № 2. С. 157–161.

<sup>10</sup> Lieberman P, Nicklas R.A., Oppenheimer J. et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update// J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 3. P. 477–480.





## 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

или в первые часы ее проведения. Однако описана реакция гиперчувствительности замедленного типа и в течение 7–10 дней после инфузии. Поэтому необходимо наблюдать за пациентом в течение десяти дней после начала терапии алемтузумабом.

Кроме того, не исключены неиммунноопосредованные реакции, возникающие во время или вскоре после введения моноклональных антител. Наиболее распространенные из них головная боль, тошнота, головокружение, усталость, покраснение лица, потливость, сыпь, гипотония и зуд. В исследованиях большинство реакций на введение алемтузумаба ассоциировалось с синдромом высвобождения цитокинов.

В рамках проведенных клинических исследований и реальной практике на фоне терапии алемтузумабом встречаются определенные риски в виде инфузионных реакций, в частности любое нежелательное явление, возникающее во время или в течение 24 часов после инфузии алемтузумаба. Инфузионные реакции наблюдаются у 45–90% пациентов, как правило легкой или средней степени тяжести: головная боль, тошнота, лихорадка, озноб, приливы, крапивница, зуд, сыпь. Для предупреждения инфузионных реакций разработан план управления инфузиями, включающий обучение пациента, осмотр пациента и премедикацию (антигистаминные препараты, антипиретики, метилпреднизолон) до начала инфузии. Длительность инфузии должна составлять четыре часа. При необходимости корректируют скорость инфузии и/или проводят симптоматическое лечение. По окончании инфузии алемтузумаба в течение двух часов наблюдают за пациентом, при необходимости назначают симптоматическую терапию.

Опубликованы данные многоцентрового исследования IV фазы EMERALD по оценке алгоритма профилактики и лечения инфузионных реакций у пациентов с РРС, получавших алемтузумаб. В ходе исследования пациентам назначали комплексную схему, направленную на предотвращение и/или коррекцию инфузионных реакций, обусловленных алемтузумабом: антигистаминные препараты, ингибиторы протонной помпы за день, час до и после инфузии алемтузумаба. Метилпреднизолон назначали за день, час до (внутривенно) и после инфузии при необходимости. Противорвотные средства и физиологический раствор вводили по мере необходимости во время и после инфузии<sup>11</sup>.

Согласно результатам исследования, для двух периодов (первый и второй курсы) большинство инфузионных реакций отмечалось на протяжении шести часов после начала инфузии алемтузумаба с пиком в течение первых двух часов. Типы инфузионных реакций и их частота в целом были сопоставимы с таковыми в клинических исследованиях CARE-MS I/II. Единственными нежелательными явлениями, отличавшимися по частоте в исследовании EMERALD, были бессонница и сыпь. Бессонница в исследовании EMERALD наблюдалась почти в два раза реже, чем в клинических исследованиях CARE-MS I/II. Сыпь и аллергические реакции в исследовании CARE-MS II отмечались чаще, чем в исследовании EMERALD. Частота практически всех инфузионных реакций уменьшалась при введении второго курса алемтузумаба. Докладчик еще раз подчеркнула важность обучения и информирования пациентов с рассеянным склерозом для профилактики развития серьезных нежелательных явлений на фоне терапии

моноклональными антителами, таких как иммунная тромбоцитопеническая пурпура, нефропатии, аутоиммунный гепатит, заболевания щитовидной железы. Пациент должен сохранять бдительность в отношении симптомов возможных аутоиммунных заболеваний и при любом подозрении на них немедленно обращаться за медицинской помощью.

Рекомендовано наблюдение за пациентами, получающими лечение алемтузумабом, в течение 48 месяцев после последнего курса препарата. Обязателен также мониторинг содержания лимфоцитов, уровня ферментов печени, гормонов щитовидной железы.

Завершая выступление, профессор С.А. Сиверцева рассказала об интересном открытом многоцентровом исследовании с участием 60 пациентов с рассеянным склерозом из Москвы, Уфы и Тюмени. Из них 49 пациентов получили инфузии алемтузумаба без музыкальной терапии, а 11 – лечение алемтузумабом на фоне музыкальной терапии.

Первый курс терапии алемтузумабом был проведен в мае 2019 г. Длительность музыкальной терапии во время инфузий составила 30 часов. В группе больных, получавших лечение на фоне классической музыки, инфузионных реакций не наблюдалось. Кроме того, в группе музыкальной терапии частота развития аллергических реакций на инфузии алемтузумаба была меньше, чем в группе сравнения.

Таким образом, безопасность лечения в каждом конкретном случае становится важным фактором при выборе ПИТРС. Современные подходы к терапии РРС предусматривают реализацию программы мониторинга безопасности алемтузумаба, включающую обучение пациентов и управление рисками. \*

<sup>11</sup> Vukusic S., Brassat D., de Seze J. et al. Single-arm study to assess comprehensive infusion guidance for the prevention and management of the infusion associated reactions (IARs) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients treated with alemtuzumab (EMERALD) // Mult. Scler. Relat. Disord. 2019. Vol. 29. P. 7–14.



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Реклама

Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- [https://www.instagram.com/umedp\\_/](https://www.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>



## Рассеянный склероз под контролем: широкий выбор терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. Инновационные методы лечения

*Несмотря на широкое внедрение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, лечение заболевания остается одной из наиболее сложных задач современной неврологии. Своевременно назначенная терапия с использованием эффективных препаратов иммуномодулирующего действия, в частности глатирамера ацетата и интерферона бета, позволяет уменьшить частоту и тяжесть обострений, замедлить прогрессирование рассеянного склероза.*



Д.м.н. Е.В. Попова

Как отметила заведующая межотделением рассеянного склероза Городской клинической больницы № 24 (Москва), ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Екатерина Валериевна ПОПОВА, выбирая тактику лечения пациента с рассеянным склерозом, следует учитывать ряд факторов, таких как уровень клинической активности, риск прогрессирования заболевания, а также индивидуальные характеристики пациента, в том числе соматический анамнез. У пациентов с рассеянным склерозом часто встречаются комор-

### **Рассеянный склероз и коморбидные патологии: оценка рисков. Выбор препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, первой линии с учетом соматических состояний**

бидные состояния, например депрессия, тревожные расстройства, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. Результаты исследований указывают на прямую корреляцию между коморбидными заболеваниями, количеством обострений, очагов, обнаруженных при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), и прогрессированием инвалидизации больных рассеянным склерозом.

В момент постановки диагноза рассеянного склероза преобладающим коморбидным состоянием в большинстве случаев являются депрессивные расстройства<sup>1</sup>.

У пациентов с рассеянным склерозом встречаются аутоиммунные коморбидные состояния, такие как эндокринные заболевания, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, псориаз, бронхиальная астма, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Крона. Выявление сопутствующих аутоиммунных патологий обуславливает необходимость особого подхода к терапии – с учетом ин-

дивидуальных особенностей конкретного пациента и получаемого им лечения. Так, пациенту с рассеянным склерозом и сахарным диабетом, получающему инъекционные препараты, во избежание повышения риска развития нежелательных явлений не следует назначать дополнительную инъекционную терапию. При наличии сахарного диабета нежелательным считается назначение иммуносупрессивных препаратов, поскольку высок риск инфекционных осложнений.

Концепция современной терапии рассеянного склероза предусматривает:

- ✓ применение двух групп препаратов – для постоянного (длительного) приема и для индукции;
- ✓ раннее начало терапии и постоянный мониторинг;
- ✓ учет многих факторов, кроме активности заболевания, в частности коморбидности.

В настоящее время в неврологической практике широко используются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

<sup>1</sup> Marrie R.A. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care // Nat. Rev. Neurol. 2017. Vol. 13. № 6. P. 375–382.



NB

(ПИТРС). У пациентов с впервые диагностированным ремиттирующим рассеянным склерозом выбор препарата зависит от тяжести течения и наличия сопутствующих заболеваний. Высокодозный интерферон (ИФН) бета применяется, если рассеянный склероз характеризуется активным началом с повторными обострениями и короткими ремиссиями, имеется отчетливая остаточная неврологическая симптоматика после обострений, а в патологический процесс вовлечен ствол головного мозга или спинной мозг. Кроме того, высокодозный ИФН-бета показан пациентам, у которых, по результатам МРТ, выявлено несколько активных очагов.

Данные препараты могут быть рекомендованы пациентам с относительно выраженным неврологическим дефицитом в дебюте заболевания, имеющим тенденцию к высокой активности, по данным МРТ.

Глатирамера ацетат (ГА) становится препаратом выбора при наличии у пациента в анамнезе коморбидных состояний, таких как патология щитовидной железы, эпилептические припадки, депрессия. ГА также рекомендован при поздней диагностике рассеянного склероза, наличии спастического мышечного тонуса, как правило при нижнем парапарезе, лабораторных признаках недостаточности функции печени. На фоне применения препаратов высокодозного ИФН-бета существует риск ухудшения или возобновления данных патологических состояний у пациентов с рассеянным склерозом<sup>2</sup>.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлен отечественный препарат ГА Тимексон® (BIOCAD), который по своему составу и дозам идентичен оригинальному препарату Копаксон®-Тева.

В международном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность и безопасность препаратов Тимексон® и Копаксон®-Тева при ремиттирующем рассеянном склерозе. Полученные данные подтвердили терапевтическую эквивалентность препарата Тимексон® оригинальному препарату. Так, согласно анализу эффективности после 48 недель терапии, различия между группами Тимексона и Копаксона-Тева по частоте обострений заболевания отсутствовали. Результаты, полученные в течение двухлетнего наблюдения, продемонстрировали не меньшую эффективность препарата ГА Тимексон® по сравнению с оригинальным препаратом, а также сравнимую переносимость и безопасность препаратов. Исследователи сделали вывод об эффективности и благоприятном профиле безопасности препарата Тимексон®<sup>3</sup>.

Таким образом, при умеренной активности рассеянного склероза и наличии коморбидных состояний назначение препарата ГА, в частности отечественного препарата Тимексон®, в первой линии считается оптимальным.

Как уже отмечалось, для лечения пациентов с рассеянным склерозом в неврологической практике широко применяют препараты ИФН-бета. С целью повышения доступности лечения отечественной фармацевтической компанией был разработан препарат рекомбинантного человеческого ИФН-бета-1a Тебериф® (BIOCAD), представляющий собой биоаналог оригинального препарата Ребиф®. Основанием для регистрации препарата Тебериф® послужили результаты международного многоцентрового плацебоконтро-

### Рекомендованные дозы глатирамера ацетата при ремиттирующем рассеянном склерозе

Глатирамера ацетат (ГА) рекомендован при ремиттирующем рассеянном склерозе в дозе 20 или 40 мг/мл<sup>1</sup>.

При анализе результатов клинических исследований<sup>2-4</sup> установлено, что пациенты, получающие терапию ГА в дозе 40 мг/мл, значимо более удовлетворены лечением, чем пациенты, принимающие ГА в дозе 20 мг/мл. Кроме того, пациенты, которые получают ГА 40 мг/мл, считают лечение более удобным и демонстрируют более высокую приверженность терапии.

Местные реакции и немедленные постинъекционные реакции при введении ГА в дозе 40 мг/мл три раза в неделю наблюдаются реже, чем при ежедневных инъекциях ГА в дозе 20 мг/мл.

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств // grls.rosminzdrav.ru/

<sup>2</sup> КИ III фазы The GLACIER, NCT01874145, КИ IV фазы CONFIDENCE, NCT02499900, КИ IV фазы CONFIDENCE (extension), NCT02499900. Database of clinical studies conducted around the world // clinicaltrials.gov/

<sup>3</sup> Cutter G., Veneziano A., Grinspan A. et al. Higher satisfaction and adherence with glatiramer acetate 40 mg/mL TIW vs 20 mg/mL QD in RRMS // Mult. Scler. Relat. Disord. 2019. Vol. 33. P. 13–21.

<sup>4</sup> Cutter G., Veneziano A., Grinspan A. et al. Satisfaction and adherence with glatiramer acetate 40 mg/mL TIW in RRMS after 12 months, and the effect of switching from 20 mg/mL QD // Mult. Scler. Relat. Disord. 2020. Vol. 40. ID 101957.

лируемого рандомизированного исследования. В рамках исследования оценивали эффективность и безопасность препаратов Тебериф® и Ребиф® при ремиттирующем рассеянном склерозе, проводили анализ переносимости и безопасности переключения с терапии оригинальным препаратом на биоаналог Тебериф® и динамики основных показателей эффективности. В исследование были включены 163 пациента

<sup>2</sup> Бойко А.Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза // Медицинский совет. 2015. № 5. С. 78–79.

<sup>3</sup> Бойко А.Н., Лац Н.Ю., Шаранова С.Н. и др. Сравнительное плацебоконтролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов глатирамера ацетата 20 мг у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 10–12. С. 61–67.



## 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

с диагнозом «рассеянный склероз», установленным по критериям МакДоналда 2010 г., с ремиттирующим течением заболевания, длительностью не менее 12 месяцев, не имевших ранее опыта применения ПИТРС. Пациенты были рандомизированы в три группы: препарата Тебериф®, препарата Ребиф® и плацебо (с последующим переходом на открытое применение препарата Тебериф®)<sup>4</sup>. Результаты исследования, а также оценка динамики показателей МРТ на 52-й неделе терапии показали отсутствие статистически значимой разницы в эффективности исследуемого препарата Тебериф® и препарата сравнения Ребиф®. Кроме того, достоверных различий между группами Тебериф® и Ребиф® и отрицательной динамики по расширенной

шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) в обеих группах не выявлено, что говорит о стабильном неврологическом статусе пациентов и дополнительно подтверждает терапевтическую эквивалентность и эффективность препаратов. Интересные данные получены во второй части исследования, в которой оценивали переносимость и безопасность переключения с терапии оригинальным препаратом на биоаналог Тебериф®. Все пациенты групп исследуемого препарата и препарата сравнения были переведены на открытое применение препарата Тебериф®. Достоверной разницы между результатами МРТ в группе пациентов, получавших терапию препаратом Тебериф® в течение двух лет, и пациентами, переведенными

на биоаналог после 52-й недели исследования, не зафиксировано. Отсутствие отрицательной динамики свидетельствует о стабильном неврологическом статусе пациентов и снижении риска нарастания инвалидизации. Итак, полученные данные продемонстрировали стабильную эффективность терапии у пациентов с рассеянным склерозом после перевода с препарата Ребиф® на Тебериф®. В заключение Е.В. Попова подчеркнула, что тактика ведения пациентов с рассеянным склерозом умеренной активности предполагает прежде всего индивидуальный подход с учетом характера течения заболевания, выраженности неврологической симптоматики, наличия сопутствующих заболеваний.



Профессор, д.м.н.  
А.Н. Бойко

Профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор Института клинической неврологии, руководитель отдела нейроиммунологии Федерального центра мозга и нейротехнологий, директор Московского центра рассеянного склероза, президент Российского комитета исследователей рассеянного склероза (RUCTRIMS), д.м.н., заслуженный деятель науки

### Результаты, сообщаемые пациентом, в ежедневной практике врача

РФ Алексей Николаевич БОЙКО рассказал об использовании разновидности оценки клинического исхода – результатов лечения, сообщаемых пациентами (patient-reported outcomes, PRO), в неврологической практике. Он отметил, что результаты, сообщаемые пациентом, служат важным источником информации о состоянии больного на фоне лечения, его качестве жизни и удовлетворенности лечением и, как следствие, эффективности и безопасности терапии.

Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) шкалы PRO признаны обязательными при проведении клинических исследований для оценки результа-

тов лечения. Нужно учитывать, что результаты оценки лечения по шкалам PRO пациентов могут не совпадать с оценкой врачей. На мнение пациента влияет ряд факторов, таких как особенности образования, социального статуса, субъективность в отношении отдельных симптомов, разность приоритетов, психологическое состояние и когнитивные нарушения. Профессор А.Н. Бойко продемонстрировал точки зрения врача и пациента на наглядном примере оценки побочных явлений радиотерапии при раке кишечника. На всех сроках после радиотерапии пациенты в отличие от врачей более высоко оценивали тяжесть диспепсии и недооценивали риск инфекций<sup>5</sup>. Показатели PRO также имеют ключевое значение для успеха применяемых методов терапии.

<sup>4</sup> Бойко А.Н., Босенко Л.П., Васильевский В.В. и др. Сравнительное плацебоконтролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов интерферона бета-1а для подкожного введения у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 2–2. С. 107–113.

<sup>5</sup> Flores L.T., Bennett A.V., Law E.B. et al. Patient-reported outcomes vs. clinician symptom reporting during chemoradiation for rectal cancer // Gastrointest. Cancer Res. 2012. Vol. 5. № 4. P. 119–124.





Сателлитный симпозиум компании BIOCAD

Результаты, сообщаемые пациентом, – важный источник информации о состоянии больного на фоне лечения, его качестве жизни и удовлетворенности лечением и, как следствие, эффективности и безопасности терапии. Европейским агентством по лекарственным средствам и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов шкалы PRO признаны обязательными при проведении клинических исследований для оценки результатов лечения

В исследовании сравнивали показатели уровня качества жизни пациентов с рассеянным склерозом, измеряемого по специфической шкале опросника MusiQoL, до лечения, спустя шесть и 12 месяцев на фоне терапии первой линии ПИТРС ИФН-бета-1а и ГА. Установлено, что при использовании ИФН-бета-1а уже после шести месяцев применения улучшаются психические составляющие и отношение к системе здравоохранения в связи со снижением частоты обострений. Отсутствие динамики других показателей свидетельствует о проблеме с переносимостью курса терапии. В свою очередь на фоне ГА улучшение многих показателей оценки качества жизни зафиксировано только к 12 месяцам лечения.

Динамика показателей оценки качества жизни зависит от пола пациента. Так, более позитивное восприятие курса терапии отмечается у женщин, вероятно из-за более высокой приверженности длительному лечению, лучшей переносимости инъекций и особенностей психологического реагирования на изменения физического состояния<sup>6</sup>.

Неэффективность ПИТРС в пер-

вой линии терапии у больных с одинаковой тяжестью и длительностью рассеянного склероза обусловлена ухудшением показателей дневной активности и отношения к системе здравоохранения. При этом менее заметно улучшение общего индекса качества жизни на фоне лечения.

При сравнении динамики показателей неспецифического опросника SF-36 у больных рассеянным склерозом, принимавших финголимод в таблетках или инъекционные ПИТРС в первой линии, увеличение многих показателей качества жизни отмечалось в большей степени во время приема финголимода. Снижение показателей телесной боли при использовании финголимода связано с отсутствием локальных побочных реакций.

Результаты анализа динамики показателей опросников SF-36 и MusiQoL до и после лечения у больных рассеянным склерозом, принимавших ПИТРС во второй линии (натализумаб внутривенно или финголимод в таблетках), показали, что на фоне натализумаба существенно повышаются прежде всего показатели физического состояния. В то же время прием

таблетированного финголимода влияет на психическую составляющую, а при хорошем клиническом эффекте приводит к более равномерному повышению показателей качества жизни.

В рамках другого исследования были проанализированы показатели качества жизни 32 больных рассеянным склерозом на фоне терапии окрелизумабом в зависимости от течения заболевания<sup>7</sup> (как известно, показаниями к применению окрелизумаба являются первично прогрессирующий, высокоактивный рассеянный склероз и вторично прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями). Зарегистрировано достоверное улучшение основных показателей качества жизни через 12 месяцев применения окрелизумаба. При этом позитивная динамика показателей, характеризующих психическое состояние и ролевые функции, общее благополучие и жизнеспособность, наблюдалась уже через шесть месяцев, то есть на ранних сроках терапии, тогда как повышение показателей клинического состояния и физического функционирования – только к 12-му месяцу.

Данные литературы свидетельствуют, что показатели удовлетворенности лечением зависят от демографических факторов. Молодой возраст и мужской пол ассоциируются с более высокими уровнями удовлетворенности лечением<sup>8</sup>.

По словам профессора А.Н. Бойко, отношение к оценке качества жизни у молодых и пожилых пациентов с рассеянным склерозом различно. Физические показатели качества жизни и удовлет-

<sup>6</sup> Бойко О.В., Татарникова М.Ю., Попова Е.В. и др. Улучшение показателей качества жизни больных рассеянным склерозом за 15-летний период // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 8–2. С. 23–28.

<sup>7</sup> Бойко О.В., Хорошилова И.И., Петров С.В. и др. Изменения качества жизни пациентов с рассеянным склерозом на фоне курса лечения окрелизумабом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 10. Вып. 2. С. 120–127.

<sup>8</sup> Athay M.M., Kelley S.D., Dew-Reeves S.E. Brief Multidimensional Students' Life Satisfaction Scale-PTPB Version (BMSLSS-PTPB): psychometric properties and relationship with mental health symptom severity over time // Adm. Policy Ment. Health. 2012. Vol. 39. № 1–2. P. 30–40.



## 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

воренности лечением напрямую зависят от социальных факторов, таких как семейное положение и наличие работы. Многие пожилые люди с рассеянным склерозом имеют проблемы с социальной поддержкой, ограничением социальных контактов, адаптацией, что часто становится причиной депрессии. Кроме того, у пациентов старшего возраста распространены коморбидные заболевания и когнитивные нарушения, которые существенно снижают их качество жизни и удовлетворенность лечением<sup>9</sup>. Нельзя забывать и об особенностях личности, которые также отражаются на оценке результатов лечения. Темперамент пациентов

с рассеянным склерозом существенно влияет на результаты исследования качества жизни. Так, интроверсия и неврозы ассоциируются с низкими показателями PRO, невротические пациенты больше беспокоятся о будущем, чаще подвержены депрессии и тревоге, склонны к конфликтам<sup>10</sup>.

Реакция на хронические нарушения неврологических функций – наиболее частая причина тревожно-депрессивных состояний при рассеянном склерозе. Депрессия может быть симптомом очагового поражения определенных областей мозга. У пациентов с рассеянным склерозом и депрессией при проведении МРТ часто выявля-

ются очаги в височных, теменных и лобных долях правого полушария и мозжечка. Общий объем очагов у них больше, чем у больных без депрессии.

Подводя итог, профессор А.Н. Бойко отметил необходимость применения показателей оценки результатов, сообщаемых пациентами (PRO) с рассеянным склерозом, как в клинических исследованиях эффективности и безопасности терапии, так и в повседневной неврологической практике. Использование опросников позволяет определить эффективность лечения с точки зрения пациента, выбрать наиболее безопасные методы терапии.



К.м.н.  
М.В. Мельников

Ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии ФМБА России, старший научный сотрудник отдела нейроиммунологии Федерального центра мозга и нейротехнологий, к.м.н. Михаил Валерьевич МЕЛЬНИКОВ акцентировал внимание коллег на механизмах действия ГА.

### Влияние глатирамера ацетата на индуцируемый дендритными клетками Th17-иммунный ответ при рассеянном склерозе. Применимость результатов в клинической практике

Глатирамера ацетат – ацетатная соль стандартизированной смеси синтетических полипептидов, содержащих четыре природные аминокислоты: глутамин, лизин, аланин и тирозин. В ГА длина полипептидов, равно как и последовательность аминокислот, непостоянна и варьируется от одного пептида к другому. Иными словами, ГА не является единой молекулой, благодаря уникальным особенностям строения.

Точные механизмы действия ГА при рассеянном склерозе до конца не изучены, несмотря на доказанную эффективность препарата в клинической неврологической практике. На сегодняшний день выделяют несколько механизмов, которые подразумеваются как доминирующие:

- конкурентное связывание с T-клеточными рецепторами основно-

го белка миелина/главного комплекса гистосовместимости;

- индукция и активация ГА-специфических T-лимфоцитов;
- нейропротективный и противовоспалительный эффекты<sup>11</sup>.

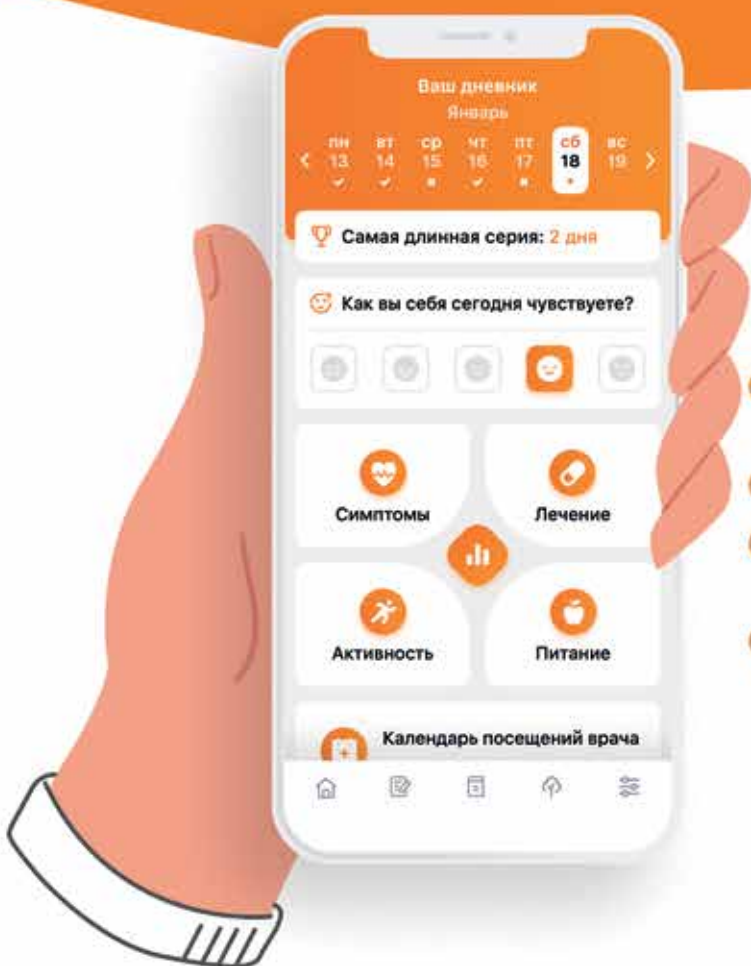
Большую роль в патогенезе рассеянного склероза играют Th17-лимфоциты. Действительно, Th17-иммунный ответ носит выраженный аутоагрессивный характер, что обуславливает его критическую роль при развитии ряда аутоиммунных заболеваний, в частности рассеянного склероза и псориаса. Известно, что Th17-лимфоциты вызывают повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повышая его проницаемость, экспрессируют рецепторы, позволяющие им проникать через ГЭБ легче, чем другим T-лимфоцитам, а также индуцируют активацию иных вос-

<sup>9</sup> Ploughman M., Austin M.W., Murdoch M. et al. Factors influencing healthy aging with multiple sclerosis: a qualitative study // Disabil. Rehabil. 2012. Vol. 34. № 1. P. 26–33.

<sup>10</sup> Zarbo I.R., Minacapelli E., Falautano M. et al. Personality traits predict perceived health-related quality of life in persons with multiple sclerosis // Mult. Scler. 2016. Vol. 22. № 4. P. 551–558.

<sup>11</sup> Racke M.K., Lovett-Racke A.E., Karandikar N.J. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis // Neurology. 2010. Vol. 74. Suppl. 1. P. S25–S30.

# ВЕТАЛИФЕ – СЕРВИСНАЯ ПРОГРАММА ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ И ЧЛЕНОВ ИХ СЕМЕЙ



## МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ВЕТАЛИФЕ

- ✓ Контролируйте самочувствие, физическую активность и питание
- ✓ Отслеживайте возникновение симптомов
- ✓ Читайте научные статьи и новости из области РС
- ✓ Общайтесь с единомышленниками

**Возьмите рассеянный склероз под контроль!**



Наведите включенную камеру мобильного телефона на QR-код, чтобы скачать приложение



Интернет-портал  
[betalife.ru](http://betalife.ru)  
[vk.com/betaliferu](https://vk.com/betaliferu)



Цикл брошюр  
«Библиотека РС»  
Доступны на [betalife.ru](http://betalife.ru)



Круглосуточная  
горячая линия  
8 (800) 200 08 16

**ВООСAD** Программа ВЕТАЛИФЕ создана при поддержке ВООСAD  198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 34-А

Обращение в сервисную программу поддержки пациентов и членов их семей ВЕТАЛИФЕ не может заменить очную консультацию лечащего врача. В рамках сервисной программы поддержки пациентов не предоставляются медицинские консультации и не оказываются медицинские услуги. На правах рекламы.



## 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

палительных клеток в центральной нервной системе<sup>12</sup>. Кроме того, потенциально Th17-лимфоциты могут повреждать миелин и аксоны<sup>13, 14</sup>. При этом Th17-иммунный ответ зависит не только от самих Т-хелперов 17-го типа. Ключевое значение в его индукции играют антиген-презентирующие клетки. При активации наивные CD4+ Т-лимфоциты пролиферируют и дифференцируются в различные субпопуляции, приобретающие хелперные или регуляторные функции. Путь дифференцирования главным образом регулируется цитокиновым окружением, а также активностью факторов транскрипции.

В научной литературе недостаточно освещены вопросы влияния ГА на функцию Th17-клеток у больных рассеянным склерозом. Докладчик представил данные исследования влияния ГА на Th17-клетки, а также индуцированный дендритными клетками Th17-иммунный ответ у больных рассеянным склерозом<sup>15</sup>. В исследовании изучали и сопоставляли влияние различных концентраций воспроизведенного и оригинального ГА (Тимексон® и Копаксон® соответственно) на продукцию цитокинов интерлейкина (ИЛ) 17 и ИФН-гамма стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови (МНКПК), продукцию ИЛ-17, ИФН-гамма и ИЛ-10 стимулированными CD4+ Т-клетками, а также на экспрессию генов цитокинов ИЛ-17 в стимулированных CD4+ Т-клетках больных рассеянным склерозом и здоровых доноров. Кроме того, оценивали влияние ГА на продукцию дендритными клетками больных рассеянным склерозом и здоровых доноров Th17-

Результаты исследования продемонстрировали, что воспроизведенный и оригинальный ГА (Тимексон® и Копаксон® соответственно) способен подавлять функции Th17-клеток, оказывая прямое ингибирующее дозозависимое воздействие на продукцию ИЛ-17 и ИФН-гамма как МНКПК, так и CD4+ Т-клетками больных рассеянным склерозом и здоровых доноров *in vitro*

дифференцировочных цитокинов. В рамках исследования изучали прямое влияние воспроизведенного ГА (Тимексон®) на способность дендритных клеток индуцировать продукцию ИЛ-17 и ИФН-гамма аутологичными CD4+ Т-клетками больных рассеянным склерозом и здоровых доноров.

В исследование были включены 25 пациентов в возрасте 20–35 лет с ремиттирующим рассеянным склерозом, которые находились в стадии клинической ремиссии. Пациенты получали ГА не менее шести месяцев. На момент включения все больные свыше шести месяцев не применяли глюкокортикостероидов. Контрольную группу составили 25 условно здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с больными рассеянным склерозом.

Результаты исследования продемонстрировали, что воспроизведенный и оригинальный ГА (Тимексон® и Копаксон® соответственно) способен подавлять функции Th17-клеток, оказывая прямое ингибирующее дозозависимое воздействие на продукцию ИЛ-17 и ИФН-гамма как МНКПК, так и CD4+ Т-клетками больных рассеянным склерозом и здоровых доноров *in vitro*.

Как отметил М.В. Мельников, полученные данные находят отражение в работах других исследователей. Показано, что определение уровня продукции ИЛ-17 МНКПК, а также ИФН-гамма в сыворотке крови может иметь прогностическую ценность в отношении ответа на терапию ГА<sup>16</sup>. Влияние воспроизведенного (Тимексон®) и оригинального (Копаксон®) препарата ГА на продукцию ИЛ-17 и ИФН-гамма сопоставимо. Оригинальный и воспроизведенный ГА характеризуются сопоставимой способностью модулировать выработку провоспалительных цитокинов.

Препарат Тимексон® подавляет развитие Th17-клеток за счет ингибирования цитокинов ИЛ-1-бета и ИЛ-6 стимулированными дендритными клетками больных рассеянным склерозом и здоровых доноров *in vitro*. Кроме того, воспроизведенный ГА Тимексон® подавляет индуцируемую дендритными клетками продукцию ИЛ-17 и ИФН-гамма CD4+ Т-клетками. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, что ГА оказывает противовоспалительный эффект на разных этапах иммунопатогенеза рассеянного склероза. \*

<sup>12</sup> Dos Passos G.R., Sato D.K., Becker J., Fujihara K. Th17 cells pathways in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: pathophysiological and therapeutic implications // *Mediators Inflamm.* 2016. Vol. 2016. ID 5314541.

<sup>13</sup> Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A. Immunopathology of multiple sclerosis // *Nat. Rev. Immunol.* 2015. Vol. 15. № 9. P. 545–558.

<sup>14</sup> Wu G.F., Alvarez E. The immunopathophysiology of multiple sclerosis // *Neurol. Clin.* 2011. Vol. 29. № 2. P. 257–278.

<sup>15</sup> Melnikov M., Sharanova S., Sviridova A. et al. The influence of glatiramer acetate on Th17-immune response in multiple sclerosis // *PLoS One.* 2020. Vol. 15. № 10. P. e0240305.

<sup>16</sup> Valenzuela R.M., Kaufman M., Balashov K.E. et al. Predictive cytokine biomarkers of clinical response to glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* 2016. Vol. 300. P. 59–65.

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

## Медицинский портал для врачей

Акушерство  
и гинекология  
Аллергология  
и иммунология  
Анестезиология  
и реаниматология  
Гастроэнтерология  
Дерматовенерология  
Инфекционные  
болезни  
Кардиология  
Неврология  
Онкология  
Организация  
здравоохранения  
Оториноларингология  
Офтальмология  
Педиатрия  
Психиатрия  
Пульмонология  
Ревматология  
Терапия  
Урология  
Эндокринология

### uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

**5105**  
статей

*Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.*

*uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.*



# Революция в лечении высокоактивного рассеянного склероза: новые возможности

Последнее время специалисты все больше внимания уделяют своевременному лечению активных форм рассеянного склероза. В ходе симпозиума эксперты рассмотрели практические аспекты применения кладрибина в таблетках (Мавенклад®) у пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом.



Профессор, д.м.н.  
А.Н. Бойко

## Трансформация подходов к лечению высокоактивного рассеянного склероза

склероза, президента Российского комитета исследователей рассеянного склероза (RUCTRIMS), д.м.н., заслуженного деятеля науки РФ, новая схема использования препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), учитывает современную классификацию РС. Согласно этой классификации, РС подразделяют на РС с обострениями и прогрессирующий РС. Для лечения РС с обострениями, представленного ремиттирующим РС (РРС) и вторично-прогрессирующим РС с обострениями, могут применяться интерфероны (ИФН) бета, глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат, кладрибин в таблетках, натализумаб, финголимод, алемтузумаб, окрелизумаб и сипонимод. При прогрессирующем РС, представленном вторично-прогрессирующим РС без обострений и первично-прогрессирующим РС, могут использоваться сипонимод и окрелизумаб.

В российском исследовании оценивали качество жизни 518 больных ВАРС из 14 российских центров с помощью неспецифической шкалы опросника SF-36 и специфической шкалы опросника MSQoL. Согласно результатам, почти все показатели были ниже контрольных.

У пациентов с ВАРС по сравнению с пациентами с обычным течением РРС были более выражены изменения дневной активности, влияние клинических симптомов на качество жизни. Соответственно у таких больных отмечались более негативное отношение к системе здравоохранения и низкий общий индекс здоровья. Корреляционный анализ по Питерсу продемонстрировал негативное влияние частоты обострений на качество жизни больных ВАРС. Поэтому, по мнению эксперта, самая актуальная задача врачей – своевременно предупредить подобные обострения. Важное место в схеме лечения ВАРС отводится кладрибину в таблетках, выпускаемому под торговым названием Мавенклад®. Кладрибин является аналогом 2'-дезоксиаденозина. Замещение водорода атомом хлора в пуриновом кольце защищает кладрибин от распада, увеличивая время его пребывания внутри клеток. Такими клетками преимущественно являются лимфоциты. Накопление кладрибина в лимфоцитах приводит к их апоптозу. Исследование L.O. Jorgensen и соавт. (2020) продемонстрировало способность кладрибина снижать воспалительную



## Сателлитный симпозиум компании «Мерк»

активность активированной микроглии. Высокая эффективность монотерапии кладрибином в таблетках показана в двух рандомизированных исследованиях III фазы – CLARITY и CLARITY Extension. Установлено, что после двух годовых курсов кладрибина в таблетках эффективность сохраняется в течение последующих двух лет, в то время как число лимфоцитов возвращается к нормальному уровню<sup>1, 2</sup>. После лечения кладрибином популяции В-клеток памяти остаются истощенными, но происходит репопуляция наивных В-клеток<sup>3</sup>.

Новым механизмом воздействия на иммунную систему при РС считается терапия иммунореконституции, когда после короткой иммуносупрессии происходит восстановление субпопуляций Т-и В-клеток с новыми функциональными характеристиками. В итоге наблюдается смена «репертуара» иммунного ответа на длительное время. Кладрибин в таблетках – единственный пероральный препарат группы селективной иммунореконституции. Ретроспективный анализ показал, что терапия кладрибином в таблетках у пациентов с высокой активностью РС и наличием двух и более обострений способствует более эффективно снижению средней частоты обострений и времени до прогрессирования инвалидизации по сравнению с плацебо<sup>4</sup>.

Рекомендуемая кумулятивная доза кладрибина – 3,5 мг/кг массы тела в течение двух лет.

Кладрибин в таблетках назначается двумя короткими курсами в первые два года лечения с последующим периодом без приема препарата на третий и четвертый год. Годовой курс терапии составляет две недели, а каждая неделя лечения состоит из четырех-пяти дней.

Долгосрочная высокая эффективность терапии препаратом кладрибин в таблетках у 662 больных РС продемонстрирована в исследовании CLASSIC-MS<sup>5</sup>. За медианный десятилетний период наблюдения были получены следующие результаты: 94,6% пациентов сохраняли мобильность и не нуждались в инвалидной коляске, 83,7% не нуждались в поддерживающем устройстве при ходьбе, 63,3% пациентов не требовалось дальнейшее лечение ПИТРС.

Профессор А.Н. Бойко представил данные наблюдательного исследования больных РС, прошедших курс лечения кладрибином в таблетках в Московском центре рассеянного склероза. За период с 2018 по 2021 г. полный курс лечения кладрибином в таблетках получили 34 пациента с ВАРС, еще 22 пациента пока прошли только первый курс терапии.

Все 34 пациента, в большинстве своем женщины (70%) (средний возраст – 34 года), имели достаточно активный рассеянный склероз (в среднем 2,42 обострения в год). У 13 (38%) больных отмечался ВАРС с самого начала заболевания, и кладрибин в таблетках стал для них первой линией терапии. Предшеству-

ющее лечение 62% пациентов включало финголимод, терифлуномид, глатирамера ацетат (ГА), ИФН-бета. До начала терапии и каждые последующие шесть месяцев проводились МРТ, оценка EDSS, исследование субпопуляций лимфоцитов крови.

Согласно полученным данным, имели место только два клинических обострения у двух пациентов на шестой и восьмой месяцы терапии, в одном случае – после коронавирусной инфекции. У 94% пациентов обострения отсутствовали. Зафиксировано значительное снижение среднегодовой частоты обострений – с 2,42 до 0,06. Субклиническая активность в виде новых активных Gd+ очагов на T1-ВИ выявлена у двух больных на 12-м и 18-м месяцах. Средний уровень EDSS статистически достоверно снизился с 2,3 до 2,0 балла. У десяти пациентов оценивали присутствие олигоклональных иммуноглобулинов (ОКИ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в динамике. ОКИ на фоне курса кладрибина сохранялись.

Показана хорошая переносимость препарата. Нежелательные явления (НЯ) в виде лимфопении 2-й степени тяжести отмечались у трех больных, 3-й степени – у одного пациента. В одном случае имела место преходящая сыпь, в другом – реактивация герпеса лабиалис. Все НЯ совпадали с описанными в клинических исследованиях.

Таким образом, данные повседневного использования кладри-

<sup>1</sup> Giovannoni G., Comi G., Cook S. et al. Durable efficacy of cladribine tablets in patients with multiple sclerosis: analysis of relapse rates and relapse-free patients in the CLARITY and CLARITY Extension studies // ECTRIMS. 2016. Abstr. 554.

<sup>2</sup> Giovannoni G., Sorensen P.S., Cook S. et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study // Mult. Scler. 2018. Vol. 24. № 12. P. 1594–1604.

<sup>3</sup> Moser T., Schwenker K., Seiberl M. et al. Long-term peripheral immune cell profiling reveals further targets of oral cladribine in MS // Ann. Clin. Transl. Neurol. 2020. Vol. 7. № 11. P. 2199–2212.

<sup>4</sup> Giovannoni G., Sorensen P.S., Cook S. et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: a post hoc analysis of the CLARITY study // Mult. Scler. 2019. Vol. 25. № 6. P. 819–827.

<sup>5</sup> Giovannoni G., Leist T., Aydemir A. et al. CLASSIC-MS: long-term efficacy and real-world treatment patterns for patients receiving cladribine tablets – interim data with 8–14 years follow-up // Merck to showcase new data at ACTRIMS-ECTRIMS MS virtual 2020 meeting, furthering innovation in multiple sclerosis. 2020. LB 1229.



4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

бина в таблетках продемонстрировали высокую эффективность препарата при хорошей переносимости.

Эффективность кладрибина в таблетках (Мавенклад®) в рутинной практике профессор А.Н. Бойко рассмотрел на клинических примерах.

*Клинический случай 1.* Пациентка Ш., 1989 года рождения. В марте 2018 г. почувствовала онемение правой руки, которое регрессировало самостоятельно в течение недели. В сентябре 2018 г. возникли слабость в левой ноге, шаткость при ходьбе. После проведенного курса сосудисто-метаболического лечения нарушения регрессировали в течение месяца. В декабре 2018 г. появились двоение по вертикали, головокружение, неловкость в левой руке, слабость в левой ноге. После обращения к неврологу была проведена МРТ головного мозга, шейного и грудного отдела. Выявлены активные очаги в головном мозге, по данным анализа ЦСЖ определен олигоклональный (2-й тип) синтез иммуноглобулинов. После пульс-терапии метилпреднизолоном внутривенно 1 г в течение пяти дней остались неловкость в руке и слабость в левой ноге. За последние девять месяцев случились три обострения. Оценка EDSS – 2,5 балла. Отмечалось высокоактивное течение РС.

В 2019 г. после гормонотерапии пациентке Ш. назначили курс лечения препаратом Мавенклад® с расчетом по массе тела (64 кг). Суммарная доза препарата за два года терапии составила 240 мг. Состояние больной стабилизировалось. Проведенный через четыре месяца после окончания первого курса лечения анализ крови продемонстрировал значимое снижение количества В-лимфоцитов (CD-19+-клеток). Лабораторные показатели через год перед началом второго курса

лечения показали практически отсутствие лимфопении.

В феврале 2020 г. после второго курса терапии препаратом Мавенклад® МРТ головного мозга с контрастом выявила уменьшение размеров очагов и отсутствие контраст-позитивных очагов. В неврологическом статусе – глазодвигательные нарушения отсутствуют, парезов конечностей нет, мышечная сила достаточная, объем движений полный. EDSS – 1,5 балла. Пациентка вышла замуж и планирует беременность.

*Клинический случай 2.* Пациент К., 1976 года рождения. В 2011 г. развился оптический неврит. После лечения под наблюдением офтальмолога зрение полностью восстановилось. В 2013 г. отмечалась слабость правых конечностей. Нарушение купировалось самостоятельно. В 2015 г. вновь появились онемение и слабость правых конечностей с последующим восстановлением силы и чувствительности в течение шести месяцев. С середины 2016 г. получал терапию ГА 20 мг в день подкожно. В июне 2018 г. – нарушение речи, в ноябре 2018 г. – оптический неврит справа. В январе 2019 г. возникли двоение, нарушение координации, пошатывание при ходьбе. МРТ головного мозга и шейного отдела показала активные очаги в белом веществе обоих полушарий, накапливающие контраст на T1-ВИ, а также очаг C2–C3 в шейном отделе без накопления контраста. В ЦСЖ – олигоклональные иммуноглобулины, 2-й тип синтеза. Пациенту назначили пульс-терапию (7 г Солу-Медрол), после которой отмечались восстановление остроты зрения, уменьшение двоения и атаксии при ходьбе. Оценка EDSS – 3,5 балла.

Три обострения за последние семь месяцев, неэффективность ГА, отказ родственников от курса натализумаба (работа пациента связана с поездками по

стране) послужили основанием для отказа от ГА и назначения курса терапии препаратом Мавенклад® с расчетом дозы в соответствии с весом (88 кг). Суммарная доза препарата Мавенклад® за два года терапии составила 300 мг. Лабораторное исследование крови, проведенное через шесть месяцев после окончания первого курса, показало преимущественное уменьшение количества Т-лимфоцитов и уровень В-лимфоцитов в пределах нормы. Эта тенденция сохранялась через год после первого курса – перед началом второго курса терапии препаратом Мавенклад®.

В феврале 2020 г., по завершении курса терапии препаратом Мавенклад®, проведенная МРТ не выявила активных очагов. EDSS – 2,0 балла. Пациент К. вернулся к активной трудовой деятельности.

Резюмируя сказанное, профессор А.Н. Бойко констатировал, что Мавенклад® показан больным ВАРС, как впервые диагностированным, так и требующим смены терапии ПИТРС, поскольку препарат:

- ✓ обеспечивает высокую длительную эффективность при максимальной продолжительности приема 20 дней в течение двух лет – к концу четвертого года терапии 75,6% пациентов не имеют обострений, 73,5% не нуждаются в ПИТРС;
- ✓ характеризуется благоприятным соотношением «польза – риск», подтвержденным результатами 15-летнего применения в клинических исследованиях при РС;
- ✓ требует минимального мониторинга по сравнению с другими ПИТРС для лечения ВАРС;
- ✓ контроль над заболеванием после завершения приема кладрибина позволяет планировать беременность (через шесть месяцев после приема последней дозы).





## Сателлитный симпозиум компании «Мерк»

### Старт, продолжение и дальнейшая тактика терапии ВАРС в условиях пандемии

Как отметил Дмитрий Сергеевич КАСАТКИН, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Ярославского государственного медицинского университета, реализация стратегии лечения до цели (treatment to target) предполагает применение максимально эффективной терапии для достижения остановки патологического процесса при обеспечении достаточного уровня безопасности<sup>6</sup>. Целью же современной терапии РС являются контроль над активностью заболевания и недопущение инвалидизации<sup>7</sup>.

Разнообразие доступных ПИТРС позволяет более селективно подходить к выбору терапии, учитывая активность заболевания, соотношение «польза – риск» препаратов, индивидуальные особенности пациента, в том числе наличие коморбидной патологии. Между тем важно помнить, что даже на фоне высокоэффективной терапии у 1/5 пациентов может быть обострение, а у 1/10 – признаки прогрессирования в течение двух лет<sup>8,9</sup>. Помимо этого существуют ограничительные факторы в виде нежелательных явлений, длительного мониторинга безопасности, необходимости госпитализации, транспортировки, премедикации. Коморбидность и планируемая

беременность считаются ключевыми аспектами при выборе ПИТРС. Следует также учитывать некоторые различия в базовом обследовании до назначения препарата. Решить эти проблемы позволяют новые методы терапии, в частности кладрибин в таблетках.

Перед назначением терапии иммуносупрессивными препаратами необходимо оценить статус иммунизации. Например, перед назначением кладрибина, алемтузумаба, финголимода в отсутствие документально подтвержденных данных о перенесенной ветряной оспе (AVZ) или полном курсе вакцинации от нее пациент должен пройти обследование на наличие антител. Вакцинация против вируса ветряной оспы у серонегативных пациентов до начала лечения проводится с учетом соотношения «польза – риск». Предпочтительны инактивированные вакцины<sup>10,11</sup>.

Курс терапии ВАРС кладрибином в таблетках имеет ряд преимуществ. Пероральный прием один раз в сутки двумя короткими курсами – пять дней в начале первого месяца и пять дней в начале второго месяца соответствующего года позволяет пациенту проходить лечение кладрибином в домашних условиях, а не в стационаре, минимизируя контакты.

Терапия больных ВАРС алемтузумабом, окрелизумабом,



Профессор, д.м.н.  
Д.С. Касаткин

финголимомом, натализумабом осуществляется только в условиях стационара. Так, применение алемтузумаба требует сложной подготовки в виде премедикации и постмедикации, окрелизумаба – достаточно длительного пребывания пациента в стационаре, финголимода – мониторинга безопасности.

Не менее важен и последующий мониторинг показателей крови с целью предупреждения возможного развития побочных реакций. Во время терапии кладрибином в таблетках проводят развернутый общий анализ крови через два и шесть месяцев после начала терапии в первые два года лечения. Более длительный ежемесячный мониторинг показателей крови требуется во время терапии алемтузумабом. Достаточно часто (один раз в три месяца) выполняется развернутый общий анализ крови при использовании финголимода и натализумаба.

<sup>6</sup> Smith A.L., Cohen J.A., Hua L.H. et al. Therapeutic targets for multiple sclerosis: current treatment goals and future directions // Neurotherapeutics. 2017. Vol. 14. № 4. P. 952–960.

<sup>7</sup> Linker R.A., Chan A. Navigating choice in multiple sclerosis management // Neurol. Res. Pract. 2019. Vol. 1. ID 5.

<sup>8</sup> Tramacere I., Giovane C., Filippini G. et al. Association of immunotherapies with outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis // JAMA. 2016. Vol. 315. № 4. P. 409–410.

<sup>9</sup> Contentti E.C., Pettinicchi J.P., López P.A. et al. Access and unmet needs to multiple sclerosis care in a cohort of Argentinean patients // Mult. Scler. Relat. Disord. 2019. Vol. 33. P. 88–93.

<sup>10</sup> Papp K.A., Haraoui B., Kuma D. et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies // J. Cutan. Med. Surg. 2019. Vol. 23. № 1. P. 50–74.

<sup>11</sup> Zrzavy T., Kollaritsch H., Rommer P.S. et al. Vaccination in multiple sclerosis: friend or foe? // Front. Immunol. 2019. Vol. 10. ID 1883.



#### 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

Повышенный риск инфекций, обусловленных хронической иммуносупрессией, характерен для многих высокоэффективных ПИТРС. Для алемтузумаба специфическими инфекциями являются туберкулез, кандидоз и листериоз, для финголимода – криптококковый менингит, для окрелизумаба, натализумаба и кладрибина – *Herpes zoster*. По словам профессора Д.С. Касаткина, у пациентов, получающих кладрибин в таблетках, тип ответа на терапию позволяет определить соответствующие подходы к дальнейшему лечению. Пациенты с оптимальным и отсроченным ответом (типы I и II) не нуждаются в дополнительной терапии в течение четырех лет после начала курса лечения кладрибином в таблетках<sup>12</sup>. Отсутствие ответа или среднесрочный ответ предполагают назначение дополнительного курса или переключения на другой ПИТРС между вторым и четвертым годами. Пока подходы к терапии, предусматривающие дополнительные курсы кладрибина после четырех лет, в клинических исследованиях не изучены. «На мой взгляд, нет никаких препятствий для повторного курса кладрибина через четыре года. Надеюсь, со временем мы получим этому подтверждение, в том числе в клинических и наблюдательных исследованиях», – пояснил эксперт. Препарат Мавенклад<sup>®</sup> можно рассматривать как наиболее оптимальный ПИТРС при ВАРС в период пандемии коронавирусной инфекции. Профессор Д.С. Касаткин перечислил основные преимущества кладрибина в таблетках, которые

обосновывают его применение в период пандемии COVID-19:

- ✓ транзиторный характер иммуносупрессии;
- ✓ максимальное влияние на клетки врожденного иммунитета;
- ✓ отсутствие данных о повышении риска тяжелого течения COVID-19 на фоне лечения;
- ✓ формирование иммунного ответа на вакцинацию против COVID-19;
- ✓ возможность использования в домашних условиях;
- ✓ простой мониторинг;
- ✓ отсутствие необходимости в частом посещении лечебно-профилактического учреждения.

Актуальным в период пандемии остается вопрос вакцинации больных рассеянным склерозом. По данным ряда зарубежных авторов, потенциально безопасными считаются белковые/субъединичные вакцины и вакцины, основанные на мРНК. В израильском исследовании 555 пациентов с РС были вакцинированы РНК-вакциной, из них 74,6% получали ПИТРС<sup>13</sup>. Зафиксирован один летальный исход у пациентки с оценкой по EDSS 9,0 балла. Ухудшение состояния в течение двух дней после введения первой дозы вакцины наблюдалось у 2% пациентов, после введения второй дозы – у 4,8% пациентов, что, по мнению авторов, ассоциировалось с повышением температуры тела. Обострения РС после введения первой дозы отмечались в 2,1% случаев, после введения второй дозы – в 1,6% случаев. После вакцинации наблюдалось некоторое снижение эффективно-

сти анти-В-клеточной терапии. По мнению экспертов, терапию окрелизумабом, алемтузумабом и кладрибином можно начинать не ранее чем через четыре недели после введения последней дозы вакцины<sup>14</sup>. Положение о том, что при использовании ряда ПИТРС, потенциально снижающих иммунный ответ, возникает необходимость ревакцинации (бустера), активно обсуждается. Эксперты сходятся во мнении, что пациенты, получавшие модуляторы сфингозин-1-рецепторов (финголигод, сипонимод), анти-CD52 (алемтузумаб), анти-CD20 (окрелизумаб, ритуксимаб и аналоги), должны быть вакцинированы дополнительной дозой вакцины. Бустер вводится не ранее чем через 28 дней после второго введения вакцины.

Пациенты, планирующие или получающие терапию кладрибином в таблетках, имеют определенные преимущества в отношении проведения вакцинации против COVID-19. Согласно международным рекомендациям, последнюю дозу вакцины следует вводить за четыре недели до начала терапии и в любое время после курса кладрибина. Следующий курс кладрибина в таблетках рекомендуется не ранее чем через четыре недели после введения последней дозы вакцины.

Таким образом, использование кладрибина в таблетках (Мавенклад<sup>®</sup>) безопасно и эффективно, в том числе в период инфекционных заболеваний. Между тем вакцинация пациентов, в частности от SARS-CoV-2, требует адекватной оценки рисков и выполняется после консультации со специалистом по РС.

<sup>12</sup> Meuth S.G., Bayas A., Kallmann B. et al. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion // Expert Opin. Pharmacother. 2020. Vol. 21. № 16. P. 1965–1969.

<sup>13</sup> Achiron A., Dolev M., Menascu S. et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: What we have learnt by February 2021 // Mult. Scler. 2021. Vol. 27. № 6. P. 864–870.

<sup>14</sup> Khachanova N.V., Totolyan N.A., Vlasov Ya.V. et al. COVID-19 vaccination guidelines for patients with multiple sclerosis // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021. Vol. 13. № 2. P. 157–163.



## Особенности планирования семьи у пациенток с РС, выбор терапии

По данным, представленным Екатериной Валериевной ПОПОВОЙ, д.м.н., заведующей межклубным отделением рассеянного склероза Городской клинической больницы № 24, ассистентом кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, РС у женщин регистрируется в два раза чаще, чем у мужчин<sup>15</sup>. С учетом того что чаще дебют заболевания отмечается в молодом возрасте, вопросы о влиянии беременности и родов на течение заболевания, здоровье плода, использовании ПИТРС после родоразрешения крайне актуальны для пациенток с РС репродуктивного возраста<sup>16, 17</sup>.

В период беременности имеет место более благоприятное течение заболевания. Полученные в ряде наблюдательных исследований данные показали постепенное снижение активности РС к третьему триместру беременности и увеличение частоты обострений к третьему месяцу после родоразрешения. Можно предположить, что в основе этого лежат специфические иммунные реакции, происходящие в организме женщины во время беременности, а также значительные гормональные сдвиги. Несмотря на позитивные данные в отношении беременности при РС, не стоит забывать, что каждый

конкретный случай следует рассматривать индивидуально. Так, у пациенток с высокой активностью заболевания беременность может оказаться недостаточной для контроля над ним.

По имеющимся оценкам, долгосрочные эффекты беременности в отношении РС скорее всего являются благоприятными. В ретроспективных исследованиях скорости прогрессирования инвалидизации у рожавших и нерожавших пациенток с РС показано, что у рожавших женщин для достижения уровня EDSS 4,0 и 6,0 балла требовалось значительно больше времени. Кроме того, женщины, рожавшие два раза и более, имели лучший прогноз в отношении прогрессирования.

Риск обострений после родов определяется рядом факторов, к которым относятся высокая частота обострений за два года до наступления беременности, высокие значения EDSS на момент зачатия, применение ПИТРС перед зачатием, отсрочка возобновления терапии РС после родов, несмотря на возможное усиление активности заболевания.

Беременные с РС, отмечающие ухудшение исходных нарушений или явно новые проявления РС, должны проходить неврологический осмотр с оценкой EDSS<sup>18</sup>. В случае новой активности заболевания во втором и третьем триместрах (но не в первом) воз-



Д.м.н.  
Е.В. Попова

можно применение гормональной пульс-терапии метилпреднизолоном короткими курсами (3–5 дней)<sup>19</sup>.

По мнению Е.В. Поповой, МРТ целесообразно проводить лишь при дебюте заболевания во время беременности со второго триместра без введения контрастного вещества. Следует избегать введения контраста на протяжении всей беременности<sup>19, 20</sup>.

Наличие РС у беременной не влияет на выбор анестезии при родоразрешении<sup>19</sup>. Безусловно, метод обезболивания выбирает анестезиолог. Кроме того, наличие РС не исключает возможность самопроизвольных родов. Другие методы родоразрешения назначаются акушером-гинекологом по акушерским показаниям.

Дискутабельным остается вопрос о грудном вскармливании. Общепринятая тактика раннего прикладывания ребенка к груди должна применяться и у женщин с РС. В недавно опубликованном руководстве

<sup>15</sup> Koch-Henriksen N., Sørensen P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology // *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. № 5. P. 520–532.

<sup>16</sup> Coyle P.K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2016. Vol. 9. № 3. P. 198–210.

<sup>17</sup> Kamm C.P., Muehl S., Mircsof D. et al. Role of family planning in women with multiple sclerosis in Switzerland: results of the women with multiple sclerosis patient survey // *Front. Neurol.* 2018. Vol. 9. ID 821.

<sup>18</sup> Stuart M., Bergstrom L. Pregnancy and multiple sclerosis // *J. Midwifery Womens Health.* 2011. Vol. 56. № 1. P. 41–47.

<sup>19</sup> Amato M.P., Bertolotto A., Brunelli R. et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach // *Neurol. Sci.* 2017. Vol. 38. № 10. P. 1849–1858.

<sup>20</sup> Kaplan T.B. Management of demyelinating disorders in pregnancy // *Neurol. Clin.* 2019. Vol. 37. № 1. P. 17–30.



Ассоциации британских неврологов для женщин с РС рекомендовано грудное вскармливание<sup>21</sup>. Но необходимо учитывать, что длительное грудное вскармливание не страхует больную РС от восстановления частоты обострений к третьему месяцу после родов. В связи с этим с больными РС надо обсуждать возможность раннего перевода ребенка на искусственное вскармливание и необходимость раннего начала приема ПИТРС.

Подбирать ПИТРС женщинам с РС, планирующим беременность, следует с учетом особенностей препаратов. Речь идет о механизме действия (некоторые ПИТРС вызывают изменение функции иммунной системы более широкого спектра), способе применения (низкомолекулярные препараты способны проникать через плаценту), периоде полувыведения и периоде отмывки (ПИТРС могут обладать долгосрочными эффектами, несовместимыми с беременностью), противопоказаниями (большинство ПИТРС противопоказаны во время беременности), рисках для плода и матери, применении в период лактации.

Согласно рекомендациям по применению ПИТРС, только два препарата первой линии терапии показаны к использованию при планировании и во время беременности – высокодозный ИФН-бета и ГА. Основанием для изменения инструкции по применению ИФН-бета с разрешением использования при беременности и грудном вскармливании послужили европейский, скандинавский, германский регистры случаев беременности и глобальная база данных безопасности препаратов компании «Мерк»<sup>22, 23</sup>. Следует отметить, что данные были получены в отношении оригинальных препаратов. Были сделаны выводы, что прием высокодозного ИФН-бета во время беременности не влияет на массу тела и рост новорожденных, не повышает риск невынашивания беременности, врожденных пороков, преждевременных родов и преждевременного прерывания беременности. ИФН-бета в отличие от большинства ПИТРС можно использовать в период лактации.

Среди ПИТРС второй линии, представленных в рекомендациях, только натализумаб

можно применять до 30 недель беременности при высокой активности РС. Остальные препараты (финголимод, алетузумаб, окрелизумаб, кладрибин) при планировании беременности предусматривают разные периоды отмывки. Так, для кладрибина в таблетках он составляет шесть месяцев.

Кладрибин в таблетках, действующий по принципу селективной иммунной реконституции, назначается коротким курсом и сохраняет клиническую эффективность после прекращения приема. Следовательно, период без терапии дает возможность планировать беременность при высокоактивном РС под контролем активности заболевания. Терапию препаратом Мавенклад® проводят двумя короткими курсами в год в течение первых двух лет, на третьем и четвертом годах терапия препаратом не требуется. Через шесть месяцев после приема последней дозы препарата Мавенклад® на втором году лечения можно приступать к планированию беременности. Если беременность наступила во время терапии, лечение кладрибином в таблетках прекращают.

## Заключение

**В**ыбор оптимальной терапии, которая изменит течение РС и позволит больным ВАРС продлить период без значительной физической инвалидности, – задача непростая. В данном аспекте особый интерес представляет кладрибин в таблетках (Мавенклад®). Результаты иссле-

дований и клинический опыт применения показывают, что Мавенклад® – новый высокоэффективный препарат для патогенетического лечения ВАРС с хорошо изученным профилем безопасности и наиболее благоприятным соотношением «польза – риск» среди современных высокоэффективных

ПИТРС. Препарат Мавенклад®, эффективность которого сохраняется и после прекращения приема, представляет «окно возможностей» пациентам с ВАРС для планирования беременности. Удобная схема мониторинга и схема приема препарата способствуют снижению нагрузки на врача и пациента, что позволяет повысить приверженность терапии РС. \*

<sup>21</sup> Dobson R., Dassan P., Megan R. et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines // Pract. Neurol. 2019. Vol. 19. № 2. P. 106–114.

<sup>22</sup> Thiel S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis – a prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry // Mult. Scler. 2016. Vol. 22. № 6. P. 801–809.

<sup>23</sup> Sandberg-Wollheim M., Alteri E., Moraga M.S., Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy // Mult. Scler. 2011. Vol. 17. № 4. P. 423–430.

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОАКТИВНЫМ РС

## ВЕРНИТЕ ЖИЗНЬ БЕЗ ГРАНИЦ

- **75,6% пациентов без обострений в течение 4-х лет<sup>1,2,4</sup>**
- **Благоприятный профиль безопасности на протяжении более 15 лет<sup>2</sup>**
- **Минимальный\* мониторинг и удобство перорального приёма<sup>3-10</sup>**



1. Comi G et al. Mult Scler Relat Disord. 2019;29:168-174. 2. Giovannoni G et al. Mult Scler. 2018;24(12):1594-1604. 3. Cook S et al. Mult Scler Relat Disord 2019; 29: 157-167. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата МАВЕНКЛАД®. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Текфидера®. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Гиления®. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Тизабри®. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Окревус®. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Абаджио®. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Лемтрада®.

ПРИМЕЧАНИЯ \* Под «минимальным мониторингом» понимается сравнение количества необходимых обследований до и после начала лечения препаратом МАВЕНКЛАД® по сравнению с другими высокоэффективными препаратами для лечения рассеянного склероза по состоянию на январь 2021 года.

### Сокращённая\* инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МАВЕНКЛАД®

Мавенклад® (кладрибин). Регистрационный номер: ЛП-006137. Лекарственная форма и дозировка: таблетки, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. Показания к применению: препарат МАВЕНКЛАД® показан для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований (см. раздел «Фармакодинамика»). Противопоказания: повышенная чувствительность к кладрибину или другим компонентам препарата; обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит); ВИЧ-инфекция; начало терапии кладрибином у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); средняя и тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»); средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности; непереносимость фруктозы; совместное применение с интерфероном бета; вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных). С осторожностью: у пациентов пожилого возраста, старше 65 лет; при комбинированной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами; индукторами транспортных белков BCRP и P-гликопротеина. Способ применения и дозы\*. Способ применения. Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая водой. Рекомендуемая доза. Рекомендуемая суммарная доза препарата МАВЕНКЛАД® составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет: 1,75 мг/кг на 1 курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2 недель лечения. Критерии начала и продолжения лечения. Число лимфоцитов должно быть: в норме перед началом 1-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®; -  $\geq 0,8 \times 10^9 / л$  перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®. Особые группы пациентов. Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Побочное действие\*. Опоясывающий лишай, герпес слизистой оболочки полости рта, туберкулез, снижение числа нейтрофилов, кожная сыпь, алопеция, лимфопения, реакции гиперчувствительности, включая кожный зуд, крапивницу, кожную сыпь и единичный случай ангионевротического отека. Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфопении, необходимо определять число лимфоцитов до начала терапии кладрибином, во время терапии и после ее окончания (см. раздел «Особые указания»), а также строго соблюдать критерии начала и продолжения лечения кладрибином (см. раздел «Способ применения и дозы»). Особые указания\*. Гематологический мониторинг. Число лимфоцитов должно определяться: перед началом лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на первом году терапии; перед началом 2-ого года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на втором году терапии; через 2 и 6 месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии. Если число лимфоцитов составляет менее  $0,5 \times 10^9 / л$ , то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. Инфекционные заболевания. До начала терапии на первом и втором годах лечения необходимо провести скрининг на латентные инфекции, в особенности на туберкулез и гепатит В и С. Опоясывающий лишай. Серонегативным к вирусу ветряной оспы пациентам до начала терапии кладрибином рекомендуется проводить вакцинацию. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Перед началом терапии препаратом МАВЕНКЛАД® необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ), это особенно важно, если пациент уже получал препараты для лечения рассеянного склероза, которые имеют риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Злокачественные новообразования. Препарат МАВЕНКЛАД® не рекомендован пациентам с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями. Нарушения функции печени. Перед началом терапии во время первого и второго года лечения у пациентов должны быть определены уровни аминотрансферазы, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови (см. раздел «Способ применения и дозы»). Если у пациента возникают клинические признаки или симптомы, указывающие на печеночную недостаточность, следует незамедлительно определить уровень трансаминаз и общего билирубина в сыворотке крови и, в случае необходимости, прекратить терапию препаратом МАВЕНКЛАД®. Контрацепция у мужчин и женщин. У женщин с детородным потенциалом беременность должна быть исключена до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД® на первом и втором годах терапии. Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом МАВЕНКЛАД® и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности у своих партнеров во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Переливание крови. Рекомендуется консультация специалиста-гематолога. Смена терапии, переход с других препаратов на кладрибин и с кладрибина на другие препараты. У пациентов, получавших ранее терапию иммуномодулирующими и иммуносупрессорными препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД®. Возможное аддитивное влияние на иммунную систему должно быть также принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получающими препарат МАВЕНКЛАД®. Перечень всех особых указаний приведен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35, тел.: + 7 495 937 33 04; факс: + 7 495 937 33 05; E-mail: safety@merck.ru. \* Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная краткая версия инструкции по медицинскому применению действительно с 03 июня 2021. Соответствует CCDS cladribine v 11.1.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) сотрудников.

ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35,  
тел.: + 7 495 937 33 04; факс: + 7 495 937 33 05;  
E-mail: safety@merck.ru



# Невропатическая боль при болезни Фабри у детей и подростков

*Болезнь Фабри относится к редким болезням накопления и характеризуется полиморфными клиническими симптомами, неуклонным прогрессированием и негативным влиянием на продолжительность и качество жизни пациентов. Диагностика болезни Фабри сложна в силу неспецифичности ранних клинических симптомов. В настоящее время особое значение представители здравоохранения придают реализации программ ранней диагностики редких заболеваний. Своевременная постановка диагноза и назначение эффективного лечения на ранних этапах позволяют купировать серьезные клинические проявления, в том числе невропатическую боль, и повысить качество жизни пациентов с болезнью Фабри. Руководитель центра детской психоневрологии, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, д.м.н., профессор Людмила Михайловна КУЗЕНКОВА акцентировала внимание коллег на проблеме невропатической боли при болезни Фабри у детей и подростков.*

**Б**олезнь Фабри – тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, которое отличается X-сцепленным типом наследования и чаще встречается у мальчиков и мужчин. Однако при болезни Фабри существует риск инактивации «здоровой» X-хромосомы, что обуславливает возможность развития у женщин – носительниц мутантного гена клинических симптомов заболевания, иногда не менее тяжелых, чем у мужчин.

Болезнь Фабри имеет полиморфную клиническую симптоматику. Среди наиболее выраженных клинических симптомов в детском и юношеском возрасте выделяют периферическую невропатию с хроническими акропарестезиями и тяжелыми эпизодами боли, так называемыми кризами Фабри, а также гипогидроз, или сухость кожи (непереносимость жары, холода, физических нагрузок). Нередко у пациентов отмечаются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые проявляются нарушением проводимости, аритмией, клапанной дисфункцией. Распространенным специфичным симптомом болезни Фабри являются ангиокератомы – сосудистые образо-

вания, выступающие над поверхностью кожи. Они имеют тенденцию к слиянию и достаточно четкой локализации. Кроме того, при болезни Фабри часто развивается патология мочевыделительной системы: нарушение фильтрации, микроальбуминурия, протеинурия, нарушение концентрационной функции почек, увеличение экскреции Gb-3. Прогрессирование нарушений мочевыделительной системы приводит к формированию хронической почечной недостаточности, что в дальнейшем может потребовать трансплантации почек или проведения диализа. Наиболее частым симптомом болезни Фабри со стороны желудочно-кишечного тракта считается синдром раздраженного кишечника, сопровождающийся спастической болью, диареей, вздутием живота, тошнотой. У пациентов с болезнью Фабри нередко выявляется патология органа зрения: специфическое изменение хрусталика (задняя субкапсулярная катаракта Фабри), полосовидное помутнение роговицы (вихревидная кератопатия).

Болезнь Фабри, особенно при хронической невропатической боли, могут сопровождать синдром хронической

усталости, депрессия, вплоть до попыток суицида.

У взрослых пациентов с болезнью Фабри встречаются цереброваскулярные нарушения, сопровождаемые повышенным риском развития инсульта, а также снижение слуха и головокружение<sup>1</sup>.

Невропатическая боль, или акропарестезия, обычно является первым симптомом заболевания. В литературе описаны случаи, когда данный симптом выявляли у детей в возрасте двух лет. В детском возрасте симптомы, связанные с невропатической болью, часто не обнаруживают или путают с каким-либо другим расстройством, например с расстройством поведения. По мере взросления пациента постепенно нарастают такие патологические изменения, как кардиомиопатия, протеинурия, почечная недостаточность, желудочно-кишечные расстройства. Эти симптомы существенно снижают качество жизни.

Болезнь Фабри – наследственное заболевание, относящееся к лизосомным болезням накопления, обусловленное нарушением метаболизма сфинголипидов и являющееся одной из форм сфинголипидозов. При заболевании в силу генетических особенностей

<sup>1</sup> Mehta A., Clarke J.T.R., Giugliani R. et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey // J. Med. Genet. 2009. Vol. 46. № 8. P. 548–552.



## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

возникает дефицит активности альфа-галактозидазы А, отщепляющей терминальные остатки галактозы.

Накопление гликофинголипидов при болезни Фабри локализуется на различных уровнях: в клетках эндотелия, перителія, гладких мышечных клетках сосудов, фибробластах сосудистой стенки, клетках клубочков и канальцев почек, периневральных клетках, клетках спинальных ганглиев, нейронах структур автономной нервной системы.

Периферическая невропатия при болезни Фабри манифестирует невропатической болью, снижением температурной чувствительности и, возможно, автономной невропатией в виде желудочно-кишечных нарушений, ортостатической гипотензии, синкопальных эпизодов. Прежде всего это связано с поражением тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон.

Основными патогенетическими факторами формирования невропатии являются ишемия нервных волокон на фоне накопления гликолипидов в *vasa nervorum*, накопление субстрата в сенсорных ганглиях задних корешков спинного мозга и нарушение функции самих нервов.

Дисфункция ионных каналов в генезе поражения периферических нервов у пациентов с болезнью Фабри приводит к повышению чувствительности на любой болевой раздражитель.

У пациентов с болезнью Фабри может иметь место нарушение мозгового кровообращения, обусловленное васкулопатией. Васкулопатия при болезни Фабри развивается на фоне триады факторов (триады Вирхова): изменения компонентов крови, кровотока, сосудистой стенки. По данным исследования, в общей популяции 2–4% пациентов, перенесших инсульт в возрасте 18–55 лет, страдают болезнью Фабри<sup>2</sup>.

При болезни Фабри в зависимости от длительности и силы проявления различают хроническую невропатическую боль – акропарестезию и кризы острой боли (кризы Фабри).

Акропарестезия характеризуется изнуряющим жжением, покалыванием, болью и неприятными ощущениями в ладонных поверхностях кистей и подошвенных поверхностях стоп, симметрично. У молодых пациентов, чаще мужчин, боль обычно сильнее и носит пожизненный характер. В ряде случаев выраженность боли уменьшается с возрастом.

Кризы Фабри возникают эпизодически и протекают в виде быстро нарастающей боли в конечностях, приводя к нарушению тактильной, болевой и температурной чувствительности. Кризы сопровождаются лихорадкой необъяснимого характера, при этом боль не купируется введением наркотических анальгетиков.

Триггерные факторы, такие как лихорадка, физические нагрузки, усталость, стресс, изменения погоды (жара), способствуют усилению хронической боли и провоцируют кризы острой боли.

Своевременно начатая патогенетическая терапия у пациентов с болезнью Фабри позволяет добиться значительного уменьшения интенсивности невропатической боли. Кроме того, у пациентов с болезнью Фабри применяют симптоматическую терапию болевого синдрома, которая включает применение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), местных анестетиков, антиконвульсантов (прегабалин, габапентин, карбамазепин). К терапии первой линии при невропатической боли также относят трициклические антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин), антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (дулоксетин, венлафаксин). К препаратам второй линии относятся опиаты.

При диагностике болезни Фабри у пациентов детского возраста возникает ряд трудностей в силу разнообразия и неспецифичности ранних фенотипических проявлений. Поэтому постановка диагноза обычно запаздывает. Прежде всего необходимо помнить, что заболевание у мальчиков и дево-

чек манифестирует в разное время. У мальчиков симптомы начинаются на 2–5 лет раньше, чем у девочек. Хотя отложения гликофинголипидов находят в плаценте в момент рождения, первые симптомы могут быть замечены к двум годам, чаще значительно позже. Нередко эти симптомы интерпретируют как боль вследствие роста, ювенильный ревматоидный артрит, фибромиалгию, дерматомиозит, солитарное расстройство.

Профессор Л.М. Кузенкова представила два клинических случая пациентов с болезнью Фабри.

*Клинический случай 1.* Пациент Д. Дебют заболевания в десять лет (2009), когда после физической нагрузки (занятия теннисом) у больного впервые появилась боль в ногах. После отдыха боль проходила, но после очередного занятия теннисом возобновлялась, повышалась температура тела. Боль после физической нагрузки продолжалась более трех лет.

Ребенок наблюдался у различных специалистов, в том числе ревматолога, невролога, инфекциониста, но дифференциальный диагноз не был поставлен. Лечение по поводу диагнозов «рецидивирующая вирусная инфекция» и «термоневроз» не давало должного эффекта. Боль в конечностях прогрессировала по частоте и интенсивности.

Болезнь Фабри заподозрили и верифицировали в возрасте 13 лет 10 месяцев на основании ферментного анализа – снижения уровня альфа-D-галактозидазы в крови, а затем молекулярно-генетического анализа. При обращении в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) здоровья детей (Москва) мальчик жаловался на ежедневную, интенсивную, жгучую боль в ладонях и стопах, купируемую приемом НПВП на 6–8 часов. Кратковременное облегчение приносило погружение ног и рук в холодную воду. Боль в конечностях сопровождало периодическое повышение температуры тела. В связи с хроническим болевым синдромом мальчик перестал заниматься

<sup>2</sup> Schiffmann R., Moore D.F. Neurological manifestations of Fabry disease // A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann, eds. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006.



спортом, посещать школу. У него отмечались снижение фона настроения, тревожность, депрессия.

Пациенту провели комплексное клинико-инструментальное обследование. В ходе физикального осмотра обнаружена единственная ангиокератома (размером 1 × 1 мм) на левом плече. Однократно зарегистрирована микропротеинурия в биохимическом анализе мочи. При офтальмоскопии установлены дистрофические изменения роговицы. В ходе других лабораторно-инструментальных исследований патологических изменений со стороны органов и систем у пациента не выявлено.

По данным молекулярно-генетического обследования пациента и его родственников, у ребенка и его матери обнаружена мутация с. 1163 T>A в 7-м экзоне гена GLA.

Мальчику назначили патогенетическую терапию ферментозаместительным препаратом агалсидаза альфа с положительной динамикой. На фоне лечения уменьшилась степень выраженности болевого и гипертермического синдрома, тревожности и проявлений депрессии. Ребенок возобновил занятия в школе.

В 2016 г. пациенту исполнилось 18 лет. После четырех лет терапии препаратом агалсидаза альфа клинические проявления невропатической боли купировались. Пациент благополучно окончил школу. В настоящее время он завершает обучение в университете, живет полноценной, насыщенной жизнью.

*Клинический случай 2.* Пациент И. Дебют заболевания в три года. Болезнь Фабри заподозрена и верифицирована в 14 лет на основании снижения уровня альфа-D-галактозидазы в крови и молекулярно-генетического анализа.

В три года у ребенка впервые появилась боль в кистях и стопах, сопровождавшаяся субфебрилитетом и вялостью. Он с раннего возраста плохо переносил физическую нагрузку, избегал подвижных игр. У него также отмечались пониженная потливость, плохая переносимость теплого времени года. С каждым годом жалобы ребенка усугублялись, однако серьез-

но не воспринимались окружающими людьми, врачами. Симптомы купировались при приеме НПВП, прикладывании кистей и стоп к холодной поверхности.

С 13 лет у мальчика появились эпизоды повышения уровня артериального давления, другие кардиологические симптомы. Наблюдался по месту жительства по поводу вегетососудистой дистонии.

Болезнь Фабри была заподозрена у ребенка в 14 лет генетиком. Отметим, что подобные симптомы имели место у матери, ее родных сестер, старшего брата. По данным молекулярно-генетического обследования, у пациента обнаружена мутация в 3-м интроне гена GLA.

При обращении в НМИЦ здоровья детей ребенок предъявлял жалобы на жгучую интенсивную боль в ладонях и ступнях, периодические подъемы температуры тела, пониженную потливость, плохую переносимость физических нагрузок, жары, душных помещений, снижение фона настроения. В ходе физикального осмотра у мальчика обнаружены ангиокератомы на правой голени, ушах, в области правого подреберья. Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и почек показало расширение чашечно-лоханочной системы почек, обеднение кровотока по периферии паренхимы почек, уплотнение сосудов почек. Отмечались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Электрокардиография продемонстрировала выраженные процессы реполяризации в миокарде желудочков, увеличение амплитуды зубца T в грудных отведениях. Данные УЗИ сердца: умеренное расширение корня аорты, сепарация листков перикарда. Магнитно-резонансная томография головного мозга выявила очаговое поражение подкорковых структур (таламуса). Кроме того, у мальчика обнаружены дистрофия сетчатки, деструкция стекловидного тела слева.

Пациенту назначили патогенетическую терапию ферментозаместительным препаратом агалсидаза бета с положительной динамикой. Пациент получает патогенетическую терапию в течение почти шести лет. Однако

поскольку диагноз был поставлен поздно и заболевание зашло слишком далеко, сохраняются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе эпизоды повышения уровня артериального давления.

Представленные клинические случаи наглядно демонстрируют важность раннего выявления болезни Фабри для улучшения прогноза пациентов.

Сегодня в нашей стране при поддержке фармацевтической компании «Такеда» успешно реализуется программа по диагностике редких заболеваний, в том числе болезни Фабри. Диагностика заболеваний проводится высокочувствительными биохимическими и молекулярно-генетическими методами. Для скрининга на болезнь Фабри определяют концентрацию лизосфинголипидов в высушенных пятнах крови, измеряют активность альфа-D-галактозидазы в сухих пятнах крови, проводят полный анализ гена GLA, поиск выявленных в семье мутаций у родственников. Использование инновационных методов диагностики для российских пациентов становится более доступным. Алгоритм несложный. Взять у пациента капиллярную или венозную кровь, нанести капли крови из пальца на круг фильтровального бумажного тест-бланка, не касаясь поверхности карты. Весь круг должен быть равномерно насыщен. Заполнить не менее двух таких кругов. Высушить полученные пятна крови на воздухе при комнатной температуре в течение двух часов с соблюдением следующих условий: не прикасаться к пятну крови и не использовать при высушивании нагревательные приборы. После оформления сопроводительных документов вызвать курьера и отправить биоматериал в лабораторию. Результаты анализа будут высланы на адрес электронной почты, указанный в направлении.

В заключение профессор Л.М. Кузнецова подчеркнула, что эффективность терапии, продолжительность и качество жизни пациентов с болезнью Фабри напрямую зависят от ранней диагностики и индивидуального подхода к лечению. \*



# БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

## МУЛЬТИСИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Болезнь Фабри – редкое генетическое заболевание, которое характеризуется дефицитом лизосомного фермента α-галактозидазы. Недостаток фермента приводит к накоплению гликофинголипидов в клетках и необратимому повреждению тканей. Разнообразие клинической симптоматики болезни Фабри обусловлено мультисистемным характером данной патологии. Встречаются формы заболевания с преимущественным поражением одной системы органов.

### 75% неврологические проявления<sup>1</sup>

- Боль
- Нейropsychологические проблемы
- Апатия
- Повышенная температурная чувствительность
- Нарушение регуляции артериального давления
- Снижение и потеря слуха
- Звон в ушах
- Акропарестезии<sup>2</sup>

### 58% изменения со стороны глаз<sup>1</sup>

- Воронковидная кератопатия
- Извитость сосудов сетчатки<sup>2</sup>

### 60% изменение функции и структуры сердца<sup>1</sup>

- Нарушения проводимости
- Аритмии
- Гипертрофия левого желудочка
- Ишемия и сердечная недостаточность<sup>2</sup>

### 57% желудочно-кишечные проявления<sup>1</sup>

- Боль в животе
- Тошнота
- Рвота
- Запор
- Диарея
- Вздутие
- Недостаток массы тела<sup>2,3</sup>

### 25% нарушения мозгового кровообращения<sup>1</sup>

- Инсульт
- Транзиторные ишемические атаки<sup>2</sup>

### 56% нарушения слуха<sup>1</sup>

- Вертиго<sup>2</sup>

### 66% дерматологические симптомы<sup>1</sup>

- Ангиokerатомы
- Гипо- или ангидроз<sup>2</sup>

### 59% нарушение функции почек<sup>1</sup>

- Гиперфильтрация
- Альбуминурия
- Протеинурия
- Кисты
- Прогрессирующая почечная недостаточность<sup>2</sup>



Реклама

#### Ссылки

1. Mehta A, et al. *J Med Genet.* 2009;46:548–552. 2. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30. 3. Keshav S. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: perspectives from 5 years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 28.

Просьба учесть, что список указанных симптомов не является исчерпывающим

Дата разработки февраль 2020 | C-APROM/RU/0538

Подготовлено: ООО «Шайер Биотех Рус» — часть биофармацевтической компании «Такеда»

119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

тел.: +7 (495) 787-04-77

www.takeda.com



Данный материал предназначен только для специалистов здравоохранения



# Невропатическая боль: эволюция представлений о патогенезе и терапии

*В настоящее время невропатическая боль рассматривается как междисциплинарная проблема в силу широкой распространенности и медико-социальной значимости. Последнее время появляется все больше данных, подтверждающих эффективность лечебных комплексов, содержащих пиримидиновые нуклеотиды, при невропатической боли. Доклад профессора кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Андрея Борисовича ДАНИЛОВА, прозвучавший в рамках XII Междисциплинарного международного конгресса «Управляй болью», был посвящен вопросам патогенеза и лечения невропатической боли.*

**И**сходя из патофизиологических механизмов различают ноцицептивный, невропатический и ноципластический типы боли. От типа боли зависит подход к медикаментозному лечению. Ноцицептивная боль развивается, когда раздражитель, повреждающий ткань, воздействует на периферические болевые рецепторы. Один из классических примеров ноцицептивной боли – остеоартрит. Боль, связанная с поражением или заболеванием соматосенсорной (периферической и/или центральной) нервной системы, относится к невропатической. Ноципластическая боль считается наиболее сложной для диагностики и лечения, поскольку обусловлена нейродинамическими нарушениями в центральной нервной системе и не имеет этиопатогенетических признаков, характерных для невропатической или ноцицептивной боли. Типичные примеры ноципластической боли – фибромиалгия, головная боль напряжения, пси-

хогенная боль и ряд других расстройств.

Сегодня понятие невропатической боли объединяет большую группу хронических болевых синдромов. Периферическая невропатическая боль, возникающая при повреждении периферической нервной системы, характерна для полиневропатии, постгерпетической невралгии, мононевропатии, плексопатии, комплексного регионарного болевого синдрома. При повреждениях центральной нервной системы невропатическая боль развивается при рассеянном склерозе, травме спинного мозга, миелопатии, сирингомиелии, после инсульта. Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность невропатической боли в популяции составляет 5–20%. Разнообразие клинической картины и отсутствие четких критериев невропатической боли затрудняют ее диагностику<sup>1, 2</sup>.

Важным диагностическим методом является клиническое обследование пациента. В клини-

ческой практике для выявления невропатического болевого синдрома можно руководствоваться принципом «3С»:

- *слушать*, как больной описывает боль, и выявлять характерные проявления невропатической боли – дескрипторы;
- *смотреть* пациента (неврологический осмотр проблемной зоны), выявлять и оценивать локальные нарушения чувствительности;
- *соотнести*, являются ли обнаруженные нарушения следствием поражения нервной системы.

Кроме того, для верификации и количественной оценки боли применяют опросники и анкеты. Удобным и информативным считается опросник невропатической боли DN4 из десяти вопросов: семь связаны с качественными характеристиками боли (жжение, ощущение холода, удар электрического тока), три – с клиническим обследованием пациента.

К объективным методам диагностики невропатической боли

<sup>1</sup> De Moraes Vieira E.B., Garcia J.B.S., Moura da Silva A.A. et al. Prevalence, characteristics, and factors associated with chronic pain with and without neuropathic characteristics in São Luís, Brazil // J. Pain Symptom. Manage. 2012. Vol. 44. № 2. P. 239–251.

<sup>2</sup> Bouhassira D., Lantéri-Minet M., Attal N. et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population // Pain. 2008. Vol. 136. № 3. P. 380–387.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

относится исследование нервных волокон роговицы – конфокальная микроскопия. Метод позволяет визуализировать повреждение тонких сенсорных немиелинизированных и миелинизированных волокон на ранних этапах полиневропатии<sup>3</sup>.

Знания о патогенезе и мишенях терапии невропатической боли постоянно расширяются<sup>4</sup>. Появляются данные о том, что формирование невропатической боли связано не только с поражением периферического нерва, корешка или ганглия, но и с патологической активацией путей проведения боли, затрагивающей нисходящие системы и рецепторы. Подтверждена роль глиальных клеток в формировании боли. Кроме того, в научной литературе появилось новое понятие боли, связанной с активированной микроглией, – микроглиопатическая боль. Как показывают результаты исследований, после повреждения периферического нерва более 40 молекул активируются в микроглии и влияют на процессы синаптической передачи в заднем роге. При повреждении нерва активируется микроглия в заднем роге спинного мозга, что приводит к экспрессии рецепторов P2X4R, через которые реализуется аллодиния<sup>5</sup>.

В период пандемии COVID-19 невропатическая боль рассматривается как компонент неврологических осложнений со стороны нервной системы. Установлено, что COVID-19 вызывает периферические или центральные неврологические осложнения, поэтому ряд осложнений может

быть связан с развитием невропатической боли<sup>6</sup>.

Необходимо помнить, что пациенты с невропатической болью – это неврологические пациенты с органическим повреждением нервной системы на разных уровнях. Поэтому в силу многофакторности патогенеза при невропатической боли целесообразно использовать комплексный подход, направленный на разные механизмы ее возникновения.

Выделяют три направления терапии невропатической боли – патогенетическое, этиотропное и симптоматическое.

Патогенетическая терапия нацелена на патофизиологические механизмы развития боли, тогда как этиотропное лечение воздействует на ее первопричину. Симптоматическая, механизм-ориентированная терапия влияет на механизмы боли независимо от этиологии.

Насколько эффективна современная фармакотерапия невропатической боли? Несмотря на внедрение новых и более безопасных препаратов и многочисленные публикации в поддержку лечения, основанного на доказательствах, многие пациенты по-прежнему не получают достаточного обезболивания или не переносят адекватных доз лекарственных средств из-за побочных эффектов. Лечение препаратами первой линии приносит пользу менее чем в 50% случаев невропатической боли<sup>7</sup>. В связи с этим поиск новых средств, действующих на разных уровнях нервной системы, в частности способствующих физиологической регенерации

периферических нервов, продолжается.

Целью лечения пациентов с невропатической болью должно быть вмешательство в метаболизм периферических нервов и восстановление нервных клеток. В данном аспекте интерес представляют исследования возможностей терапии с помощью нуклеотидов. Нуклеотиды влияют на метаболические пути и играют важную роль в биосинтезе веществ, присутствующих в периферических нервах. Доказана репаративная активность нуклеотидов в отношении нервного волокна. Пиримидиновые нуклеотиды участвуют в процессе восстановления структуры нервного волокна. В клинической практике нуклеотиды применяются при невропатической боли, боли в спине, туннельном синдроме, диабетической полиневропатии.

На российском фармацевтическом рынке представлен препарат Келтикан® комплекс, который содержит 50 мг уридинмонофосфата (нуклеотид), 3 мкг витамина B<sub>12</sub> и 400 мкг фолиевой кислоты. Фолиевая кислота и витамин B<sub>12</sub> необходимы для поддержания нейронного метаболизма, а уридинмонофосфат ускоряет процессы регенерации поврежденных нервных тканей. Активные вещества в составе препарата стимулируют процессы восстановления в организме.

Ученые изучали эффективность комбинации уридинмонофосфата, фолиевой кислоты и витамина B<sub>12</sub> (Келтикан® комплекс) у пациентов с невропатической болью, ассоциированной с по-

<sup>3</sup> Ferrari G., Nallasamy N., Downs H. et al. Corneal innervation as a window to peripheral neuropathies // *Exp. Eye Res.* 2013. Vol. 113. P. 148–150.

<sup>4</sup> Rosenberger D.C., Blechschmidt V., Timmerman H. et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy // *J. Neural. Transm.* (Vienna). 2020. Vol. 127. № 4. P. 589–624.

<sup>5</sup> Inoue K. A state-of-the-art perspective on microgliopathic pain // *Open. Biol.* 2018. Vol. 8. № 11. P. 180154.

<sup>6</sup> Guerrero J.I., Barragán I.A., Martínez J.D. et al. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings // *BMC Infect. Dis.* 2021. Vol. 21. № 1. P. 515.

<sup>7</sup> Finnerup N.B., Attal N. Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook? // *Pain Manag.* 2016. Vol. 6. № 1. P. 1–3.



линевропатией. Показано, что использование комплекса с нуклеотидом в течение 60 дней способствует значимому снижению интенсивности и выраженности боли, количества пораженных областей и излучения боли. Кроме того, в группе больных, получавших комбинацию уридинмонофосфата, фолиевой кислоты и витамина B<sub>12</sub>, отмечалась положительная динамика состояния пациентов, снижалась потребность в сопутствующих лекарственных средствах<sup>8</sup>.

H. Goldberg и соавт. сравнивали эффективность витамина B<sub>12</sub> в дозе 2 мг три раза в день и комбинации уридинмонофосфата, цитидинмонофосфата и витамина B<sub>12</sub> у пациентов с болевым компрессионным корешковым синдромом. Длительность терапии составила 30 дней. Результаты исследования продемонстрировали преимущества комбинации нуклеотидов и витамина B<sub>12</sub> перед монотерапией витамином B<sub>12</sub> в уменьшении интенсивности боли<sup>9</sup>.

В российском многоцентровом observational исследовании анализировали эффективность и безопасность препарата Келтикан® комплекс у пациентов с хронической болевой радикулопатией. 100 участников исследования были разделены на группы стандартной терапии (нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, физиотерапия) и стандартной терапии + Келтикан® комплекс по одной капсуле в сутки. Длительность исследования составила восемь недель. Анализ результатов показал, что

в группе пациентов, получавших Келтикан® комплекс, после терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале и выраженности радикулопатии (по индексу SBI). В группе пациентов с хронической болевой радикулопатией на фоне добавления к стандартной терапии препарата Келтикан® комплекс отмечалась положительная динамика в отношении функциональной активности. Эффективность снижения значения по шкале Роланда – Морриса в основной группе была выше, чем в группе сравнения. Кроме того, прием препарата Келтикан® комплекс способствовал повышению качества жизни пациентов.

В ходе исследований Келтикан® комплекс зарекомендовал себя как эффективное средство в комплексной терапии пациентов с туннельной невропатией. Так, использование препарата Келтикан® комплекс (одна капсула в сутки) в течение двух месяцев у пациентов с туннельным синдромом ассоциировалось с уменьшением выраженности, интенсивности боли и связанных с ней симптомов<sup>10</sup>.

Схожие результаты на фоне применения уридина были продемонстрированы в плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием пациентов с диабетической полиневропатией. Данные электронейромиографии показали достоверное увеличение скорости проведения возбуждения и амплитуд по *n. suralis* в группе больных, получавших нуклеотид уридин. Пара-

метры значительно улучшались с 120-го дня после терапии по сравнению с исходным уровнем и сохранялись до конца наблюдения. Авторы исследования пришли к выводу, что длительное лечение уридином может привести к нейрофизиологическому улучшению периферических нервов<sup>11</sup>. Келтикан® комплекс характеризуется высоким уровнем безопасности в аспекте сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, печеночных рисков. Келтикан® комплекс хорошо переносится пациентами, не вызывает побочных реакций, отличается удобной схемой приема – один раз в сутки.

Таким образом, применение пиримидиновых нуклеотидов в комбинации с фолиевой кислотой и витамином B<sub>12</sub> признано одним из перспективных направлений при невропатической боли.

В заключение профессор А.Б. Данилов подчеркнул необходимость применения нелекарственных методов лечения невропатической боли, в частности физических упражнений, когнитивно-поведенческой терапии, зеркальной терапии, гипноза. В случае фармакорезистентности используют методы нейростимуляции.

Ведение пациентов с невропатической болью подразумевает постоянный мониторинг и оценку эффективности терапии. При этом важен мультидисциплинарный подход, включающий взаимодействие врачей-специалистов разного профиля, эффективную фармакотерапию и образование пациентов. \*

<sup>8</sup> Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. Effect combination uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies // Pain Manag. 2014. Vol. 4. № 3. P. 191–196.

<sup>9</sup> Goldberg H., Mibielli M.A., Nunes C.P. et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias // J. Pain Res. 2017. Vol. 10. P. 397–404.

<sup>10</sup> Negrão L., Nunes P. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies // Pain Manag. 2016. Vol. 6. № 1. P. 25–29.

<sup>11</sup> Gallai V., Mazzotta G., Montesi S. et al. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study // Acta Neurol. Scand. 1992. Vol. 86. № 1. P. 3–7.



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл.почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**

**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**

**И УБЕДИТЕСЬ**

**САМИ!**





**Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакоterapia»**

- ✓ Акушерство и гинекология
- ✓ Аллергология и иммунология
- ✓ Гастроэнтерология
- ✓ Дерматовенерология и дерматокосметология
- ✓ Кардиология и ангиология
- ✓ Неврология и психиатрия
- ✓ Онкология и гематология
- ✓ Педиатрия
- ✓ Пульмонология и оториноларингология
- ✓ Ревматология, травматология и ортопедия
- ✓ Урология и нефрология
- ✓ Эндокринология



Журнал для врачей  
**«Национальная онкологическая программа 2030»**



Журнал для организаторов здравоохранения  
**Hi + Med.**  
**Высокие технологии в медицине**

Реклама

# ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

10-12 февраля  
2022 года



Центр международной торговли: г. Москва, Краснопресненская наб., 12.

Трансляция научной программы конференции будет вестись на портале [www.interneuro.ru](http://www.interneuro.ru).

На конференцию приглашаются неврологи, терапевты, ревматологи, ортопеды, психологи, психиатры, хирурги, нутрициологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи, урологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением неврологических расстройств.

**Участие бесплатное. Регистрация на мероприятие обязательная**

[Подробнее о конференции –  
www.interneuro.ru](http://www.interneuro.ru)

Реклама



**Ссылка на регистрацию:**

[https://interneuro.ru/auth/  
?registration=yes](https://interneuro.ru/auth/?registration=yes)

## Основные темы и направления конференции

- Нервные болезни и окружающая среда. Новые подходы к профилактике и лечению болезней нервной системы
- Превентивная персонализированная неврология
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний
- Фармакогенетика
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста
- Нервные болезни и беременность
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения
- Рассеянный склероз, когнитивные нарушения и деменция
- Эпилепсия
- Болезнь Паркинсона и расстройства движений
- Нервно-мышечные заболевания, черепно-мозговая травма
- Функциональные расстройства в неврологической практике
- Болевые синдромы в неврологической и общей врачебной практике
- Стресс и болезни нервной системы
- Нейронутрициология
- Вегетативные нарушения, тревога, депрессия, нарушения сна и бодрствования
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы
- Фармакотерапия нервных болезней
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт-терапия и болезни мозга

# АРЛЕВЕРТ®

ДИМЕНГИДРИНАТ 40 МГ+ЦИННАРИЗИН 20 МГ  
ТАБЛЕТКИ

**Двойной механизм действия против головокружения<sup>1</sup>**



## Лечение симптомов головокружения различного генеза<sup>1</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Арлеверт® ЛП-006469 от 22.09.2020

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АРЛЕВЕРТ®

Международное непатентованное или группировочное наименование: дименгидринат+циннаризин. Лекарственная форма: таблетки. Показания к применению: Симптоматическое лечение головокружения различного генеза. Препарат Арлеверт® показан для применения у взрослых. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующим веществам, дифенгидрамину или другим антигистаминным средствам со сходной структурой, либо к любому из вспомогательных веществ; нарушение функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 25 мл/мин); нарушение функции печени тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); закрытоугольная глаукома; судороги в анамнезе; подозрение на повышенное внутричерепное давление; злоупотребление алкоголем; задержка мочи вследствие заболеваний уретры и предстательной железы; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не изучены). С осторожностью: артериальная гипотензия; нарушение функции почек легкой и умеренной степени тяжести (КК более 25 мл/мин); повышенное внутриглазное давление; пилородуоденальная обструкция; гиперплазия предстательной железы; артериальная гипертензия; гипертиреоз; тяжелые формы ишемической болезни сердца; болезнь Паркинсона. Способ применения и дозы: Таблетки препарата Арлеверт® следует принимать внутрь, после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Рекомендуемая доза составляет 1 таблетка препарата Арлеверт® три раза в день. Длительность приема в целом не должна превышать 4 недели. Необходимость дальнейшего продолжения лечения определяется врачом. Побочное действие: Наиболее часто встречающимися в клинических исследованиях нежелательными реакциями при применении препарата Арлеверт® являлись заторможенность (включая сонливость, вялость, утомляемость, оглушенность) (приблизительно у 8% пациентов), сухость во рту (приблизительно у 5% пациентов). Указанные нежелательные реакции, как правило, характеризуются легким течением и проходят в течение нескольких дней даже при продолжении терапии. Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Арлеверт® по данным клинических исследований, а также из спонтанных сообщений были отмечены головная боль, боль в животе. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Арлеверт® ЛП-006469 от 22.09.2020. Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Реклама.

RU-ARL-01-2021-V2-print. Одобрено 07.2021. Годен до 07.2023

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

 **БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**