

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЯСНИЧНОЙ БОЛЬЮ

М. Магомедова¹,

П. Камчатнов², доктор медицинских наук, профессор

¹Центральная городская больница, Избербаш

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

E-mail: pavkam7@gmail.com

Поясничная боль (ПБ) – один из наиболее распространенных в популяции скелетно-мышечных болевых синдромов. Многие пациенты нуждаются в повторных курсах лечения, при которых возрастает риск развития нежелательных побочных эффектов. Анализируются результаты применения при ПБ препарата Нолодатак (флупиртин), обладающего противоболевым, миорелаксирующим и нейропротективным эффектами.

Ключевые слова: ревматология, поясничная боль, скелетно-мышечные болевые синдромы, флупиртин, нолодатак, лечение, гепатотоксичность.

Мышечно-скелетные болевые синдромы, в частности, поясничная боль (ПБ) исключительно широко распространены в популяции. Большинство пациентов с ПБ проходят лечение в амбулаторных условиях [1]. Вместе с тем в ряде стран растет число госпитализируемых в стационар пациентов с ПБ. Так, в Великобритании с 1999 по 2013 г. число больных, госпитализированных по поводу ПБ, увеличилось с 127,1 до 216,7, а пациентов, госпитализированных для проведения оперативного лечения, – с 24,5 до 48,8 на 100 тыс. населения [2]. Количество госпитализированных увеличивается в первую очередь за счет представителей старших возрастных групп и женщин.

С ПБ связаны значительные материальные затраты – как прямые, обусловленные непосредственно расходами на ведение пациентов, так и косвенные, связанные с временной утратой в достаточном объеме трудоспособности [3].

Одним из основных направлений помощи пациентам со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности, с ПБ, является устранение болевых ощущений. Важно, что купирование боли – это не самоцель, а эффективный инструмент для обеспечения расширения двигательного режима пациента, максимальной его реадaptации к социальной деятельности, уменьшения зависимости от посторонней помощи в быту и, таким образом, повышения качества жизни. Задачей при оказании помощи пациенту с ПБ является снижение до приемлемого уровня интенсивности болевого синдрома, что обеспечивает возможность реабилитационных мероприятий.

В арсенале специалистов, оказывающих помощь больным с ПБ, есть значительное число лекарственных средств, в первую очередь, анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые продемонстрировали свою эффективность и широко используются в клинической практике. Однако способность относительно быстро и в достаточной степени купировать интенсивный

болевого синдром у многих пациентов сопряжена с определенным риском развития нежелательных побочных эффектов [4].

Наиболее распространенными следствиями противоболевой терапии являются поражение слизистой оболочки желудка, протромботический эффект, нефро- и гепатотоксичность, повышение АД. Риск их развития увеличен у пожилых пациентов, у больных, вынужденных одновременно принимать несколько лекарственных препаратов (высокая вероятность лекарственных взаимодействий), при генетических особенностях индивидуума, обуславливающих предрасположенность к поражению различных органов и систем организма. Помимо хорошо известных рисков развития побочных эффектов в виде поражения органов-мишеней, специфичных для определенных классов лекарственных препаратов, существует проблема чрезмерно широкого применения представителей группы легких опиоидов [5]. Их использование может быть связано с повышенным риском развития лекарственной зависимости и применением без медицинских показаний.

Серьезную проблему представляют собой попытки пациентов самостоятельно выбирать лекарственные препараты, ориентируясь на информацию, полученную не от врача, а из средств массовой информации, от знакомых и родственников. В этой ситуации создается реальная угроза здоровью, в частности, при применении неадекватных дозировок или комбинаций препаратов, необоснованно длительных курсов терапии. В связи с этим остается значимой проблема повышения безопасности лечебного процесса.

Существует потребность в лекарственном препарате для лечения пациентов со скелетно-мышечной болью, в частности с ПБ, который обладал бы способностью устранять избыточное локальное напряжение поперечнополосатой мускулатуры, характерное для большинства таких синдромов, при хорошей переносимости и низкой частоте нежелательных побочных эффектов. В значительной степени этим требованиям отвечает препарат Нолодатак (флупиртина малеат), который около 30 лет широко применяется в качестве противоболевого препарата за рубежом.

Нолодатак представляет собой неопиоидный анальгетик центрального действия. Препарат характеризуется оригинальным механизмом действия, в основе которого лежит активация потенциалнезависимых калиевых каналов, вследствие чего достигается стабилизация мембранного потенциала нейрона. Флупиртин вызывает активизацию потенциалнезависимых медленных калиевых каналов класса Kv7/M, обеспечивая повышенный приток ионов калия в клетку [6]. Вследствие этого повышается мембранный потенциал нейрона, что препятствует распространению электрического импульса. Следует отметить, что калиевые ионные каналы этого типа, кодируемые генами *KCNQ*, широко представлены в разных тканях человеческого организма. В нервной системе экспрессируются 4 типа калиевых каналов Kv7.2–Kv7.5, представленные в нейронах, обеспечивающих проведение ноцицептивных и вегетативных импульсов, а также в пирамидальных нейронах гиппокампа. Интересно, что флупиртин был синтезирован и апробирован в клинических условиях еще до открытия семейства калиевых каналов *KCNQ* [7].

В опытах, проведенных на здоровых добровольцах, убедительно продемонстрирована способность флупиртина, вводимого перорально в терапевтических дозировках, повышать мембранный потенциал миелинизированных аксонов периферических нейронов, тем самым препятствуя деполяризации

нейрона и распространению болевых сигналов [8]. Указанная способность позволила выделить флупиртин в отдельный класс лекарственных препаратов — селективных активаторов нейрональных калиевых каналов (SNEPCO).

Считается, что модуляция работы калиевых каналов опосредована воздействием препарата на систему регуляторного G-белка [9]. Помимо указанных свойств, флупиртин подавляет активность NMDA-рецепторов, при том что его влияние на глутаматергическую передачу является потенциалнезависимым и не связано с воздействием на модуляторный глициновый сайт. Считается, что вследствие блокады активирующей амиоацидергической и усиления активности тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии реализуются противоболевой и нейропротективный эффекты флупиртина [7]. Кроме того, ранние экспериментальные исследования его фармакологических эффектов позволили предположить модулирующее влияние флупиртина на перцепцию боли вследствие активации нисходящей норадренергической системы [10].

Установленные нейропротективные эффекты флупиртина позволяют рассматривать возможность его использования не только в качестве противоболевого препарата, но и расширения показаний к его применению [11]. Данные свойства препарата могут иметь практическую область применения, учитывая, что хронический болевой синдром как непосредственно, так и посредством диссомнических и депрессивных расстройств способен вести к функциональным и структурным изменениям, а при определенных условиях — и к гибели нейронов головного мозга.

Ценным эффектом, оказываемым флупиртином, является способность снижать исходно повышенный тонус поперечнополосатой мускулатуры. Важно, что миореагирующее действие препарата носит в большей степени локальный характер (в области исходно повышенного тонуса), практически не вызывая генерализованной мышечной слабости. Есть основания полагать, что миорелаксирующий эффект флупиртина обусловлен стимуляцией ГАМК_A-рецепторов. Совокупность противоболевого и антиспастического эффектов предотвращает переход боли в хроническую, а при сформировавшемся хроническом болевом синдроме — ведет к снижению интенсивности последнего или полному его устранению. Дальнейшие исследования в области патофизиологии и биохимии передачи болевых импульсов, формирования алгической системы, а также уточнение фармакологических эффектов препарата помогут обнаружить и другие точки приложения препарата и расширить представления о механизмах его действия.

Ценно, что противоболевое действие флупиртина не обусловлено его взаимодействием с системой опиоидных и бензодиазепиновых рецепторов, а также с угнетением синтеза простагландинов. При введении в организм в терапевтических концентрациях флупиртин не взаимодействует с α_1 -, α_2 -адренорецепторами, серотониновыми 5HT₁-, 5HT₂-рецепторами, допаминовыми, бензодиазепиновыми, опиоидными, центральными M- и H-холинорецепторами. Совокупность указанных фармакологических эффектов препарата имеет исключительно важное значение, так как определяет профиль его переносимости и безопасности. Так, флупиртин лишен риска развития таких серьезных побочных эффектов, как изменение уровня АД, протромботический и ulcerогенный эффекты. Препарат не оказывает эйфоризирующего действия и не вызывает лекарственной зависимости, что очень важно с учетом психологических особенностей пациентов с

болевыми синдромами, а также характера реагирования больного на имеющееся заболевание.

Эффективность флупиртина у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами исследована в ходе ряда мультицентровых исследований, дизайн которых в целом удовлетворяет принципам доказательной медицины [12]. В результате анализа полученных результатов установлено, что применение препарата в терапевтических дозировках способно полностью купировать или снижать до приемлемого уровня интенсивность болевого синдрома, восстанавливать правильное распределение мышечного тонуса, обеспечивая нормализацию биомеханики и создавая предпосылки для проведения реабилитационных мероприятий. Кроме того, проведенные клинические исследования демонстрируют хорошую переносимость препарата, незначительное количество побочных эффектов, в частности, отсутствие развития зависимости и привыкания даже при длительном курсе лечения. На основании этих данных флупиртин был рекомендован Германской ассоциацией по изучению боли в спине для применения у пациентов с подострым болевым синдромом, обусловленным вертеброгенной патологией [13].

Интерес к изучению эффективности и переносимости флупиртина не пропал и в настоящее время. Недавно закончившееся исследование M. Uberall и соавт. [14] показало, что по противоболевой эффективности флупиртин в дозе 400 мг/сут оказался сопоставим с трамаолом (200 мг/сут) при значительно лучшей переносимости.

В одном из отечественных исследований, проведенном на базе нескольких амбулаторных медицинских учреждений [15], изучались возможности применения флупиртина у пациентов с ПБ. Результаты лечения были проанализированы у 90 из 100 пациентов, включенных в исследование (10 больных выбыли вследствие одновременного применения с флупиртином других противоболевых препаратов). Среди обследованных были больные (41 мужчина и 49 женщин) в возрасте от 37 до 68 лет (средний возраст — 58,0±9,3 года). Флупиртин назначали по 100 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 нед. Комплексное клиническое обследование проводили до начала курса лечения и сразу после его окончания.

У 51 (56,7%) больного была изолированная ПБ, у 30 (33,3%) — ПБ в сочетании с односторонней и у 9 (10,0%) — с двусторонней радикулопатией IV и V поясничных корешков. Изначальная выраженность болевого синдрома в соответствии с числовой рейтинговой шкалой (ЧРШ) составила 69,7±4,3 балла, с визуальной аналоговой шкалой (ВАШ) — 2,51±0,27 балла, степень ограничений в повседневной жизни в соответствии с опросником повседневной активности (ОПА) — 7,5±0,2 балла. Максимальной интенсивность болевого синдрома была у пациентов с двусторонней радикулопатией, тогда как наименее выраженной — при изолированной ПБ (различия не достоверны). Соответственно более выраженное ограничение повседневной активности отмечалось у пациентов с двусторонней радикулопатией.

К окончанию 2-й недели терапии выраженность болевого синдрома в целом по группе снизилась в 4 раза в соответствии со шкалой ЧРШ (до 17,60±0,11 балла; p<0,01) и в 2,5 раза в соответствии со шкалой ВАШ (1,04±0,09 балла; p<0,0001). Одновременно способность больных к самообслуживанию повысилась в 3 раза по шкале ОПА (2,60±0,28 балла; p<0,0001).

К окончанию наблюдения выраженность диссомнических нарушений в подгруппах составила соответственно 5,34±0,41 и 4,96±0,52 балла (p=0,324). При этом отсутствовала связь выраженности сонливости и интенсивности

болевого синдрома по ВАШ ($r=0,033$; $p=0,661$), а также по ЧРШ ($r=0,156$; $p=0,113$). Также не выявлено связи выраженности дневной сонливости с длительностью болевого синдрома и его клиническими особенностями (в отличие от выраженности этого показателя до и после окончания лечения ($r=0,729$; $p<0,01$)). Полученные данные позволяют предположить отсутствие связи нарушений сна с приемом флупиртина или особенностями болевого синдрома у наблюдавшихся больных.

При суммарной оценке эффективности проведенного курса лечения оказалось, что хороший эффект (полное устранение болевого синдрома, восстановление способности к самообслуживанию, регресс неврологической симптоматики) наблюдался у 59 (65,6%) больных, удовлетворительный (полное устранение болевого синдрома при сохранении элементов ограничения повседневной активности и симптомов радикулопатии) — у 24 (26,7%), умеренный (наличие остаточного болевого синдрома, ограничения повседневной активности и наличие симптомов радикулопатии) — у 7 (7,8%) пациентов. Ни в одном случае не отмечено отсутствия эффекта от проводимого лечения. Побочные проявления (ощущение общей слабости, несистемное головокружение) возникли у 1 больного и сохранялись на протяжении 3 сут, а потом прошли самостоятельно, не потребовав изменения режима приема препарата.

При изучении факторов, связанных с эффективностью применения флупиртина, установлена положительная корреляционная связь между длительностью болевого синдрома, предшествующего началу лечения, с одной стороны, и его выраженностью к моменту окончания наблюдения (2-недельный курс лечения) — с другой. Так, значения коэффициента корреляции между длительностью болевого синдрома и ЧРШ составили $r=0,538$ ($p<0,01$), ВАШ — $r=0,419$ ($p<0,01$), ОПА — $r=0,419$ ($p<0,01$). Кроме того, была выявлена связь между высокими значениями ВАШ и ОПА к окончанию курса лечения и наличием корешкового болевого синдрома (соответственно $r=0,266$, $p<0,03$; $r=0,286$, $p<0,03$). В целом для наблюдавшейся группы больных была характерна ассоциация предшествующего одно- или двустороннего корешкового синдрома с менее выраженным регрессом болевого синдрома после проведенного лечения ($Z=3,674$; $p<0,001$). Интересно, что суммарная оценка эффективности лечения не была связана с наличием или отсутствием корешкового синдрома. Полученные данные позволяют рассматривать позднее начало лечения и наличие корешкового синдрома в качестве предикторов относительно низкой эффективности проводимого лечения.

При оценке эмоционального состояния после курса терапии не выявлено существенных отличий в выраженности ситуационной и личностной тревожности, а также тяжести депрессивных расстройств. Показатели по опросникам Бека и Спилберга не были связаны с длительностью и интенсивностью болевого синдрома.

30-летний опыт клинического применения флупиртина позволил констатировать его высокую эффективность как противоболевого средства. Вместе с тем он показал, что у отдельных пациентов возможно развитие нежелательных побочных эффектов, в частности, токсического поражения печени. С целью изучения гепатотоксичности различных лекарственных препаратов в Германии на базе 51 стационара Берлина с 2002 по 2011 г. было проведено проспективное рандомизированное исследование по типу «случай—контроль» (Berlin Case-Control Surveillance Study FAKOS) [16]. В ходе

исследования было зарегистрировано 198 случаев острого идиопатического гепатита. В группы сравнения вошли 377 госпитализированных и 708 — амбулаторных пациентов. Анализировали анамнестические, клинические данные, биохимические показатели и результаты гистологического исследования. В соответствии со специализированной шкалой в ходе опроса пациентов и анализа медицинской документации выясняли связь между приемом лекарственных препаратов и развитием поражения печени.

В результате было установлено, что ряд препаратов с ранее установленным гепатотоксическим действием (фенпрокумон, амиодарон, клозапин, флупиртин) у отдельных пациентов оказались причинным фактором развития поражения печени. Из всей группы наблюдавшихся больных только у 7 поражение печени представлялось возможным связать с применением флупиртина. Кроме того, было установлено, что гепатотоксическое действие присуще таким лекарственным препаратам, как ингибиторы ангиотензина II и биперидин, токсичность которых — исключительно редкое явление. Авторы констатировали возможность в условиях реальной клинической практики гепатотоксического действия у большого количества лекарственных средств, в том числе тех, у которых оно ранее не было зарегистрировано. Сделанные выводы позволили авторам рекомендовать длительный мониторинг гепатотоксического эффекта препаратов, даже широко применяемых в клинике, чтобы выявить вероятный спектр побочных эффектов и в последующем внести эту информацию в инструкции по их применению. Важным итогом указанного исследования явилась установленная относительно невысокая частота гепатотоксического действия флупиртина в условиях реальной клинической практики.

Опубликованный в 2014 г. обзор эффективности и переносимости флупиртина подтвердил, что препарат характеризуется достаточной эффективностью при лечении пациентов с болевыми синдромами различного происхождения, а также хорошей переносимостью [17]. В качестве наиболее характерных побочных эффектов были отмечены преходящее ощущение общей слабости и несистемное головокружение. Гепатотоксичность, по мнению авторов обзора, является редким нежелательным побочным эффектом. Необходимо подчеркнуть, что анализировались результаты применения препарата длительными курсами — от 7 мес до 22 лет.

Таким образом, существующие на сегодняшний день сведения позволяют рассматривать Нолодатак (флупиртин) в качестве эффективного лекарственного препарата для лечения пациентов с ПБ. Точное следование инструкции по применению препарата, а также верная оценка клинической картины заболевания, в том числе наличия сопутствующих соматических заболеваний, способны обеспечить безопасность лечебного процесса и его высокую эффективность.

Литература

1. Hoy D., March L., Brooks P. et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014; 73: 968–74.
2. Sivasubramaniam V., Patel H., Ozdemir B. et al. Trends in hospital admissions and surgical procedures for degenerative lumbar spine disease in England: a 15-year time series study // *BMJ Open.* — 2015; 5: e009011. doi:10.1136/bmjopen-2015-009011.
3. Vos T., Flaxman A., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet.* — 2012; 380: 2163–96.

4. Есин Р.Г., Лотфуллина Н.З., Есин О.Р. Цервикалгия, дорзалгия, люмба- лгия. Дифференциальная диагностика, дифференцированная терапия / Казань: ИИЦ УД Президента РТ, 2015; 420 с.

5. Ueberall A., Eberhardt A., Mueller-Schwefe H. Quality of life under oxycodone/naloxone, oxycodone, or morphine treatment for chronic low back pain in routine clinical practice // *Int. J. Gen. Med.* – 2016; 9: 39–51.

6. Brown D., Passmore G. Neural KCNQ (Kv7) channels // *Br. J. Pharmacol.* – 2009; 156 (8): 1185–95.

7. Szelenyi I. Flupirtine, a rediscovered drug, revisited // *Inflamm. Res.* – 2013; 62 (3): 251–8.

8. Fleckenstein J., Sittl R., Aeverbeck B. et al. Activation of axonal Kv7 channels in human peripheral nerve by flupirtine but not placebo – therapeutic potential for peripheral neuropathies: results of a randomised controlled trial // *J. Transl. Med.* – 2013; 11: 34–9.

9. Kornhuber J., Bleich S., Wiltfang J. et al. Flupirtine shows functional NMDA receptor antagonism by enhancing Mg²⁺ block via activation of voltage independent potassium channels // *J. Neural. Transm.* – 1999; 106 (9–10): 857–67.

10. Harish S., Bhuvana K., Bengalorkar M. et al. Flupirtine: Clinical pharmacology // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2012; 28 (2): 172–7.

11. Klawe C., Maschke M. Flupirtine: pharmacology and clinical applications of a nonopioid analgesic and potentially neuroprotective compound // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2009; 10 (9): 1495–500.

12. Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tenseness. Results of a postmarket surveillance study // *Fortschr. Med. Orig.* – 2003; 121 (1): 11–8.

13. Worz R., Stroehmann I. Ruckenschmerzen: Leitlinien der medikamentösen therapie // *Munch. Med. Wschr.* – 2000; 142: 27–33.

14. Ueberall M., Mueller-Schwefe G., Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2012; 28 (10): 1617–34.

15. Камчатнов П.Р., Батышева Т.Т., Ганжула П.А. и др. Применение катадо- лона у больных со спондилогенной дорсопатией // *Журн. неврол. и психиат.* им. С.С. Корсакова. – 2006; 106 (11): 46–9.

16. Douros A., Bronder E., Andersohn F. et al. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2015; 79 (6): 988–99.

17. Wörz R. Long-term-treatment of chronic pain patients with flupirtine--on hepatotoxicity and persistent effectiveness from 7 months to 22 years // *MMW Fortschr. Med.* – 2014; 156 (Suppl. 4): 127–34.

EFFICIENCY AND SAFETY OF TREATMENT IN PATIENTS WITH LOW BACK PAIN

M. Magomedova¹; Professor P. Kamchatnov², MD

¹Central Town Hospital, Izberbash, Republic of Dagestan

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Low back pain (LBP) is one of the most common musculoskeletal pain syndromes in the population. Many patients need repeated treatment cycles, during which the risk of undesirable side effects increases. The results of using Nolodatak (flupirtine) that has analgesic, myorelaxant, and neuroprotective effects in LBP are analyzed.

Key words: rheumatology, low back pain, musculoskeletal pain syndromes, flupirtine, nolodatak, treatment, hepatotoxicity.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПИРИБЕДИЛА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

О. Трошина, кандидат медицинских наук,

Т. Есина,

А. Чернышова

Воронежская областная клиническая больница №1

E-mail: onaumenko@mail.ru

Пирибедил уменьшает выраженность при болезни Паркинсона основных двигательных симптомов, в том числе проявления моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий, а также поструральных нарушений.

Ключевые слова: неврология, болезнь Паркинсона, агонисты дофаминовых рецепторов, леводопа, моторные флюктуации, лекарственные дискинезии.

Паркинсонизм — один из наиболее распространенных и полиэтиологичных синдромов современной клинической неврологии. Его возникновение связано с такими причинами, как болезнь Паркинсона (БП), сосудистый паркинсонизм и так называемый «паркинсонизм плюс» [2, 5]. Около 75% всех случаев паркинсонизма приходится на БП, распространенность которой составляет около 1% [5], варьируя в зависимости от возраста от 31,4 до 328 на 100 тыс. населения [2]. В лечении БП одной из основных групп лекарственных препаратов являются агонисты дофаминовых рецепторов, способные непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы в головном мозге, в «обход» дегенерирующих нигростриарных нейронов [1, 4, 6, 8]. Препараты данной группы широко применяют на ранней и поздней стадиях заболевания в комбинации с препаратами других групп (в зависимости от клинической ситуации) [1, 4, 7, 9].

Целью настоящей работы явилось установление эффективности пирибедила при лечении пациентов с БП на разных стадиях.

Задачами исследования являлись: изучение эффективности пирибедила при лечении двигательных нарушений на разных стадиях БП; оценка его влияния на моторные флюктуации и лекарственные дискинезии, а также на динамику суточной и однократной доз ДОФА-содержащих средств (ДСС) при добавлении к терапии пирибедила.

В исследование были включены 2 группы пациентов: больные с 1-й и 2-й стадиями БП по Хен и Яру (1-я группа) и со 2,5–3-й стадией (2-я группа). В 1-й группе пациенты получали Проноран в виде монотерапии в дозе 150–250 мг/сут, во 2-й — в качестве дополнения к леводопе, в дозе 150–200 мг/сут; при этом суточная доза ДСС не менялась. Пирибедил назначали в начальной дозе 50 мг/сут с постепенным ее увеличением на 50 мг/сут за 1 нед. Оценивали эффективность пирибедила для коррекции акинетико-ригидного синдрома, тремора покоя, поструральных нарушений, моторных флюктуаций и дискинезий.

В соответствии с дизайном исследования, продолжавшегося 6 мес, в ходе 4 визитов пациентов (на 1, 4, 12 и 18-й не-