

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

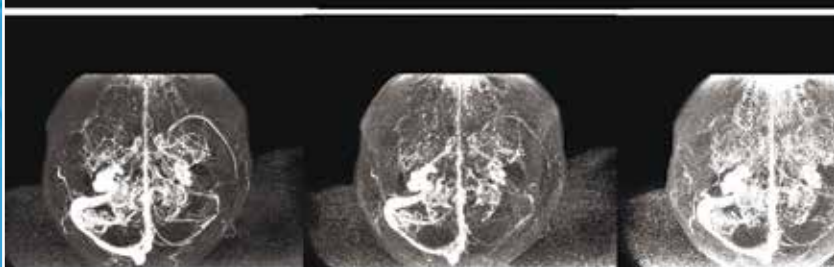
**Временные рекомендации
по ведению пациентов
с заболеваниями
и травмами нервной
системы при COVID-19**

**Магний в лечении
и профилактике
цереброваскулярных
заболеваний**

**Гипертензивная
энцефалопатия
как начальная стадия
хронической ишемии
мозга – последовательная
терапия**

**Миастения:
современное
состояние вопроса**

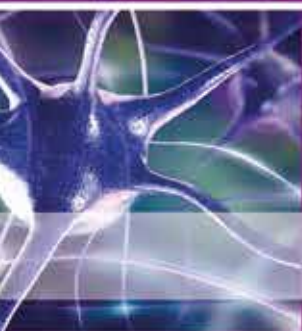
**Неврологические
проблемы на борту
самолета**



№9 (136), 2020

**Неврология
Психиатрия**





НЕВРОНЬЮС

www.neuronews.ru

НОВОСТИ НЕВРОЛОГИИ

www.neuronews.ru

**Ежемесячная всероссийская
газета для неврологов
и неврологический
интернет–портал**

Новый инструмент невролога

- **НОВОСТИ** •
- **ХРОНИКА** • **АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ** •
- **ОБМЕН ОПЫТОМ** • **ОРГАНИЗАЦИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ** •
- **НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА** • **ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ** •
- **СЛАЙД-МОНОГРАФИИ «ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО НЕВРОЛОГИИ»** •

Уважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен такой области медицины, как неврология.

Актуальность проблемы неврологических заболеваний состоит в том, что они формируют весьма высокие уровни заболеваемости, инвалидности и смертности населения, оставаясь в то же время потенциально предотвратимыми. В условиях пандемии остро стоят вопросы по ведению пациентов с заболеваниями и травмами нервной системы при COVID-19 и ведению пациентов с инсультами. По этой проблеме вы найдете интересные статьи, которые помогут в практической работе.

Большой интерес у практических врачей вызовет Клуб неврологов, раскрывающий тему инсульта и постинсультной реабилитации. Просим обратить внимание на статьи по миастении и неврологическим проблемам на борту самолета.

Очевидно, что журнал «Человек и Лекарство-Казахстан» за годы своего существования стал популярным, о чем свидетельствуют отзывы наших читателей. Доступна бесплатная подписка на нашем сайте – www.chil.kz, где вы можете выбрать интересующий тематический номер.

Уважаемые коллеги, приглашаем вас принять участие в научно-практической конференции с международным участием на тему «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной неврологии, нейрохирургии, нейрофизиологии», посвященной 90-летию Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова в рамках XIII Международного Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», который будет проходить 10 сентября 2020 года в онлайн-режиме. Запись сохранится в течение месяца и вы будете иметь возможность посмотреть трансляцию.

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!



С уважением, Дуйсева Гульмира

Учредитель:
ООО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Мукатова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебендова Гульмира

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина, Садыкова
Умитжан

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка текстов
возможна только с согласия авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
Республики Казахстан
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б,
БЦ «Сэт», офис 31А
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Саптаева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Временные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями и травмами нервной системы при COVID-19. <i>И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, С.Н. Базилевич, С.Ю. Голохвастов, И.В. Красаков, В.Ю. Лобзин, К.М. Наумов, М.Ю. Прокудин, И.Н. Самарцев, Д.И. Скулябин, А.Г. Труфанов, Н.В. Цыган, С.Н. Янишевский</i>	6
---	---

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Применение препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте при остеоартрите крупных суставов и болях в нижней части спины. <i>Е.П. Шаранова, Л.И. Алексеева</i>	25
Магний в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний. <i>Е.С. Акарачкова</i>	32
Медикаментозная стратегия лечения хронического нейропатического болевого синдрома при радикулопатии. <i>А.И. Осадчий</i>	38

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Неврологическая клиническая патология, ассоциированная с COVID-19. <i>А.И. Федин</i>	45
Кетопрофен (Кетонал®) в терапии воспаления и боли – новые грани известного. <i>Л.А. Кузина, Г.С. Кайшибаева</i>	56
Неврологические проблемы на борту самолета. <i>Л.Б. Куанова</i>	63
Эффективность Феназепама в лечении инсомний в амбулаторной практике. <i>Г.В. Ковров, С.И. Посохов, О.А. Шавловская</i>	69
Миастения: современное состояние вопроса. <i>С.Т. Турусбекова, Е.С. Нургужаев, Р.Б. Нуржанова, Б.К. Демесинова, А.Ж. Кудебаева</i>	76
Гипертензивная энцефалопатия как начальная стадия хронической ишемии мозга – последовательная терапия. <i>Л.Б. Куанова</i>	80

ОБЗОРЫ

Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. <i>Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, А.М. Лиля, В.И. Мазуров, Н.А. Шостак, Е.И. Шмидт, Е.П. Иливанова</i>	88
Нарушения сна как междисциплинарная проблема. <i>Э.Я. Якупов</i>	98

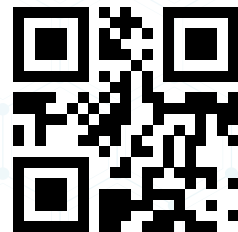
КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: ИНСУЛЬТ И ПОСТИНСУЛЬТНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Жизнь после инсульта и патогенетически обоснованная нейрореабилитация. <i>С.Т. Турусбекова, Е.С. Нургужаев, Р.Б. Нуржанова, Б.К. Демесинова, Д.А. Митрохин, Б.Р. Нурмухамбетова, С.Б. Есентаева, Г.Ж. Жакенова, Ж.Б. Дюсембаева, М.М. Ибрагимов</i>	106
Ведение пациентов с инсультом в разных странах: международный опыт и локальные особенности. <i>А.И. Федин, К.Р. Бадалян</i>	113

НОВОСТИ	117
----------------------	-----

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей



ТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



- КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ
- УРОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ
- ГИНЕКОЛОГИЯ

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи и информации РК.
Свидетельство № 14418-Ж от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Территория распространения: Республика Казахстан

Тел: +7 727 327 72 45 Моб: +7 701 724 08 18
E-mail: masters.trade@mail.ru

Подписка бесплатно на сайте:
www.chil.kz

Временные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями и травмами нервной системы при COVID-19

И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, С.Н. Базилевич, С.Ю. Голохвастов, И.В. Красаков, В.Ю. Лобзин, К.М. Наумов, М.Ю. Прокудин, И.Н. Самарцев, Д.И. Скулябин, А.Г. Труфанов, Н.В. Цыган, С.Н. Янишевский

Неврологические симптомы COVID-19

По данным Mao L. et al. (2020), в Китае по результатам обследования 214 пациентов с COVID-19 неврологические симптомы были выявлены у 36,4 % пациентов с COVID-19, проходящих стационарное лечение по поводу тяжелого острого респираторного синдрома. Неврологические симптомы включали:

- симптомы поражения центральной нервной системы (головокружение, головная боль, угнетение или изменение сознания, атаксия, судороги, а также клиническая и инструментальная картина острого нарушения мозгового кровообращения) – 53 (24,8 %) случая;
- симптомы поражения периферической нервной системы (нарушение вкуса, нарушение обоняния, нарушение зрения, болевой синдром) – 19 (8,9 %) случаев;
- симптомы поражения скелетно-мышечной системы (боль в мышцах в сочетании с повышением уровня креатинфосфокиназы) – 23 (10,7 %) случая.

Наиболее частыми симптомами были головокружение (16,8 %), головная боль (13,1 %), нарушение вкуса (5,6 %), нарушение обоняния (5,1 %). Признаки поражения нервной системы наблюдались чаще при тяжелом течении COVID-19 по сравнению с легким течением (45,5 % и 30,2 % соответственно). Все неврологические симптомы (за исключением клинической и инструментальной картины острого нарушения мозгового кровообращения) появлялись на ранней стадии заболевания, в среднем, на 1-2 день заболевания.

Пациенты с более тяжелым течением коронавирусной инфекции имеют большее количество сосудистых факторов риска и, в особенности, более высокую частоту артериальной гипертензии, что вполне может определять церебральную симптоматику. По данным Chen T. et al. (2020), в Китае по результатам прижизненного обследования 113 умерших пациентов с COVID-19 22 % имели угнетение сознания (от оглушения до глубокой комы) в отличие от всего лишь 1 % случаев нарушения сознания у в последующем выздоровевших пациентов с COVID-19. Таким образом, нарушение

сознания на любом этапе заболевания COVID-19 – это прогностически неблагоприятный фактор его течения.

Стойкое нарушение обоняния редко встречается при острых респираторных заболеваниях, однако сравнительно часто возникает при COVID-19. По данным Bagheri S.H.R. et al. (2020), в Иране по результатам дистанционного обследования 15 228 пациентов с COVID-19 частота гипосмии и аносмии составила 67,3 % (из них у 60,9 % нарушение обоняния сохранялось в течение более чем 1 месяца), 83 % пациентов с нарушением обоняния также предъявляли жалобу на нарушение вкуса (гипогевзию или агевзию). Нарушения обоняния и вкуса могут коррелировать с наличием воспалительного поражения верхних дыхательных путей в виде ринофарингита. По данным ряда авторов, обонятельные рецепторы, луковицы и тракт могут быть входными воротами для COVID-19 и его последующего проникновения в головной мозг.

1. Поражение головного мозга при COVID-19: энцефалит и энцефалопатия

В конце марта в журнале Radiology впервые описано поражение головного мозга при COVID-19 в виде острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии (Poyiadji N. et al., 2020). Однако развитие этого заболевания вполне вероятно не связано с возможной нейротропностью вируса, поскольку может наблюдаться и при гриппе, кори, краснухе, других вирусных инфекциях и обусловлено повреждением нейрососудистой единицы при «цитокиновом шторме». Вместе с тем, описанный клинический случай явно свидетельствует о возможности очагового поражения головного мозга при COVID-19. По данным компьютерной томографии (КТ) головы и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлено симметричное поражение зрительных бугров, медиальных и медиобазальных отделов височных долей, в том числе на T2-FLAIR и SWI-последовательностях (рис. 1), а также кольцевидное накопление контрастного вещества, свидетельствующее о локальном повреждении гематоэнцефалического барьера.

Вместе с тем, исследователи из Ирана также опубликовали клиническое наблюдение пациента с COVID-19 с геморрагическим мозговым инсультом (Sharifi-Razavi A. et al., 2020). В качестве возможного механизма развития геморрагии в таком случае можно было бы рассматривать широкую представленность рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ-2), являющихся «входными воротами» для вируса COVID-19 в эндотелии и нейроэпителиальных клетках, наряду с альвеолярными клетками.

Японскими исследователями Moriguchi T. et al (2020) представлено наблюдение случая менингоэнцефалита, ассоциированного с COVID-19, у 24-летнего мужчины. Заболевание дебютировало с угнетения сознания и судорожного синдрома. В цереброспинальной жидкости отмечен лимфоцитарный плеоцитоз $12 \times 10^9/\text{л}$, при вирусологическом анализе из ликвора был выделен COVID-19, другие инфекционные агенты не были обнаружены. При проведении МР-исследования на DWI-изображениях выявлены гиперинтенсивные изменения стенки нижнего рога правого бокового желудочка, на FLAIR-изображениях – гиперинтенсивность в проекции правого гиппокампа, а также признаки пансинусита на T2-ВИ (рис. 2). Кроме того, следует обратить внимание и на то, что вирусологическое исследование материала, полученного при назофарингеальном соскобе, также не определило COVID-19. Вместе с тем, дебют заболевания с генерализованного судорожного приступа, на наш взгляд, может быть объяснен и имеющейся субатрофией гиппокампа у пациента с впервые выявленным склерозом гиппокампа, как формой височной эпилепсии, а гиперинтенсивность сигнала может рассматриваться как постприступные изменения, что требует, безусловно, дальнейшего изучения.

Общемозговая симптоматика, такая как головная боль, тошнота, а также и когнитивные нарушения у пациентов с COVID-19 вместе с тем, могут быть проявлением не прямого поражения головного мозга, а опосредованного – связанного с развитием гипоксии. В таком случае, вышеуказанные неврологические проявления можно рассматривать как гипоксическую энцефалопатию при COVID-19, однако это требует исследования в отсроченном периоде наблюдения за реконвалесцентами.

Таким образом, всем пациентам с подтвержденным COVID-19 или с подозрением на COVID-19 при развитии судорожного синдрома, угнетения или изменения сознания, появления новой очаговой неврологической симптоматики показано выполнение МРТ головного мозга (T2, FLAIR, SWI, с контрастированием; при невозможности выполнения МРТ – КТ головы), исследования цереброспинальной жидкости (ПЦП) на носительство COVID-19.

2. Острое нарушение мозгового кровообращения у пациентов с COVID-19

2.1. Все пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения ОНМК (до получения отрицательных

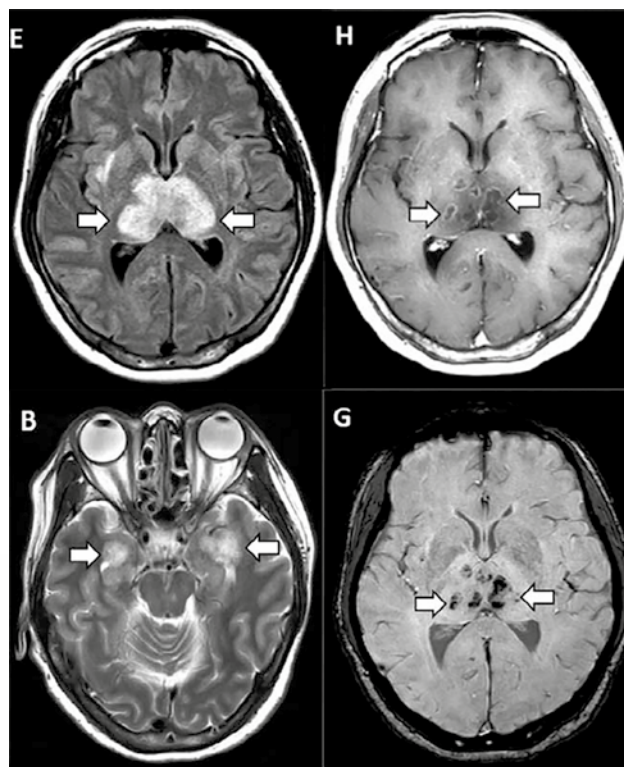


Рисунок 1. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга пациентки (в возрасте 50 лет) с COVID-19. T2-FLAIR (B, E), постконтрастное изображение (H), SWI (G) свидетельствуют о геморрагическом повреждении зрительных бугров, височных долей.

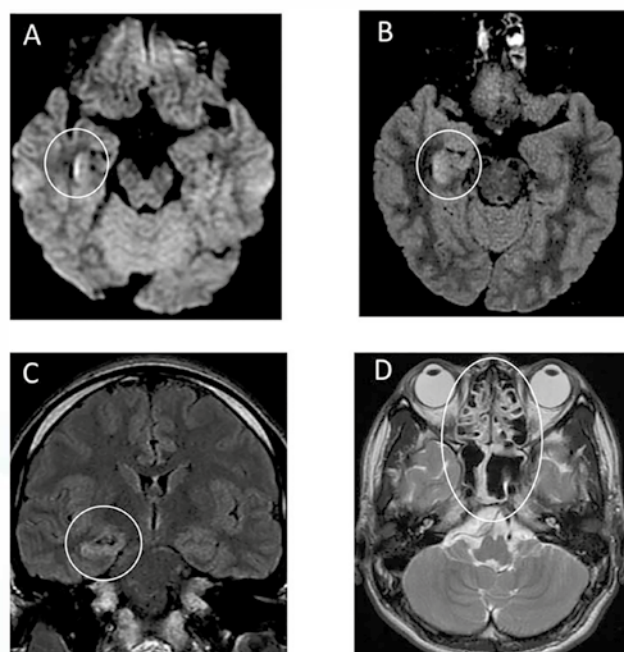


Рисунок 2. МРТ головного мозга мужчины (в возрасте 24 лет) с COVID-19 с эпизодом спутанности и судорожным синдромом (анализ ликвора на COVID-19 положительный). А: DWI, гиперинтенсивность стенки нижнего рога правого бокового желудочка; В, С: FLAIR, гиперинтенсивный МР-сигнал в проекции правой медиальной височной доли и гиппокампа с сопутствующей субатрофией гиппокампа; D, T2-ВИ, признаки пансинусита

результатов исследования на COVID-19) должны рассматриваться как потенциально инфицированные или болеющие COVID-19.

2.2. Все пациенты с ОНМК должны поступать по единой схеме медицинской сортировки в приемное отделение, предполагающей соблюдение противоэпидемического режима, не следует госпитализировать пациентов с признаками ОНМК, минуя приемное отделение.

2.3. Внутригоспитальная маршрутизация пациентов должна осуществляться в соответствии со схемой, предполагающей противоэпидемический режим, принятый к исполнению в учреждении. В неперепрофилированных под COVID-19 сосудистых центрах целесообразно предусмотреть разделение коек для пациентов с ОНМК на два потока – «доказано отсутствие COVID-19» (наиболее вероятно – внутригоспитальные инсульты) и «возможно COVID-19» (наиболее вероятно – внегоспитальные инсульты); персонал, работающих в этих отделениях следует разделять для предотвращения перекрестного заражения.

2.4. Риск развития ишемического инсульта при COVID-19 характерен для коморбидных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, пациентов старших возрастных групп и связан с формированием микротромбозов на фоне системного воспаления. Вероятность летального исхода у пациентов с инсультом на фоне тяжелого течения COVID-19 обусловлена общебиологическими причинами.

2.5. Согласно диагностическим и лечебным алгоритмам у пациентов с признаками ОНМК при COVID-19 рекомендовано:

- брать материал для исследования на COVID-19 при поступлении;
- собирать анамнез в случае нарушенных сознания или функции речи с использованием средств телекоммуникации с родственниками или совместно проживающими лицами;
- совместно выполнять КТ головы и КТ органов грудной клетки при наличии клинических данных, указывающих на проявления острой респираторной инфекции, в т.ч. COVID-19 или пневмонию;
- выполнять КТ-ангиографию сосудов шеи и головы при наличии клинического подозрения на тромбоз проксимального отдела мозговой артерии (в случае выполнения КТ-ангиографии сосудов шеи и головы выполнение первичного ультразвукового исследования сосудов шеи и головы необязательно);
- при наличии показаний и отсутствии противопоказаний рекомендовано начинать системную тромболитическую терапию после КТ головы, не дожидаясь выполнения других диагностических процедур;
- доза и тактика введения тромболитика определяются в соответствии с принятыми стандартами оказания помощи пациентам с ишемическим инсультом;

- с целью снижения эпидемических рисков допускается выполнение системной тромболитической терапии в непрофильных для лечения ОНМК подразделениях стационара под дистанционным телемедицинским контролем невролога;

- при выполнении процедур по оценке глотания и проходимости дыхательных путей, постановке зонда, интубации трахеи требуется использование персоналом средств индивидуальной защиты 3-го уровня.

2.6. Совместное использование противовирусной терапии лопинавир + ритонавир у пациентов с COVID-19 изменяет активность системы цитохромов печени и поэтому предполагает следующие ограничения применения медикаментозной терапии в остром периоде ОНМК:

- новые оральные антикоагулянты – отмена (в соответствии с инструкцией к препарату ритонавир) или снижение дозы на 50 %;
- варфарин – ежедневный контроль международного нормализованного отношения (МНО) и коррекция дозы по МНО;
- при необходимости использования антикоагулянтов предпочтение отдавать нефракционированному гепарину или низкомолекулярным гепаринам;
- если пациент нуждается в базовой антиагрегантной терапии для вторичной профилактики инсульта, рекомендовано применение ацетилсалициловой кислоты в стандартных дозах;
- использование клопидогрела или тикагрелора не рекомендовано вследствие изменения их метаболизма, прасутрел не рекомендован пациентам с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе;
- противопоказано назначение карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, кветиапина.

2.7. Специализированная медицинская помощь (СМП) при остром нарушении мозгового кровообращения у пациента с COVID-19 должна быть оказана в соответствии с приказом МЗ РФ № 928н (2012 г.) с учетом ряда особенностей:

- пациенты с ишемическим мозговым инсультом, нуждающиеся в эндоваскулярном лечении при отсутствии противопоказаний, должны быть подвергнуты внутрисосудистой тромбэктомии с соблюдением санитарно-эпидемических требований (в условиях общей анестезии и интубации трахеи для всех пациентов, операционные с «отрицательным давлением»);
- при наличии выраженной дыхательной недостаточности, требующей искусственной вентиляции легких, или декомпенсации гемодинамики (системное артериальное давление менее 80 мм рт. ст.) у пациента с COVID-19 и ОНМК принятие решения о проведении реперфузионной терапии откладывается до стабилизации состояния;
- в отделении интенсивной терапии в первые сутки измерять пациентам температуру тела 6 раз в

день (по частоте осмотров неврологом и реаниматологом), после перевода в отделение – 3 раза в день;

- рассмотреть возможность сокращения времени лечения и наблюдения за пациентами в отделении интенсивной терапии при стабилизации состояния, верификации патогенетического подтипа инсульта, легкой степени тяжести инсульта (до 8 баллов по шкале NIHSS) и отсутствии декомпенсации фоновых и сопутствующих заболеваний;
- при появлении у пациентов с ОНМК, получающих лечение в ОПИТ или в неврологическом отделении, симптоматики острой респираторной инфекции (ринит, сухой кашель, боль в горле), повышении температуры тела более 37,5 °С следует выполнить повторный анализ на COVID-19 (мазок), КТ легких, клинический и биохимический анализы крови;
- мероприятия реабилитации в остром периоде для пациентов с ОНМК и признаками респираторной инфекции или имевших контакт с пациентами с COVID-19 следует ограничить палатой пребывания пациента;
- пациенты с малым и неинвалидизирующим неврологическим дефицитом (0-2 балла по модифицированной шкале Рэнкин, более 8 баллов по шкале Ривермид) могут рассматриваться как кандидаты для более раннего перевода на дальнейшие этапы реабилитации;
- все пациенты, имеющие выраженные общемозговые симптомы (головная боль, головокружение, психомоторное возбуждение, рвота, нарушение сознания), менингеальные симптомы, остро развившиеся очаговые неврологические симптомы на фоне фебрильной температуры и респираторных симптомов должны быть обследованы на возможные менингит и энцефалит, им должны быть выполнена люмбальная пункция с исследованием ликвора на содержание белка, глюкозы (параллельно с плазмой крови), оценкой клеточного состава ликвора, а также КТ легких.

3. Эпилепсия у пациентов с COVID-19

В настоящее время отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 и эпилепсией.

Развитие эпилептического приступа, а также наиболее грозного осложнения, эпилептического статуса, может быть следствием декомпенсации течения основного заболевания (эпилепсии в анамнезе), а также по причине развития энцефалита, связанного с COVID-19, тяжелых метаболических нарушений (остро возникший симптоматический эпилептический приступ/статус).

Причинами учащения приступов у пациентов с эпилепсией могут выступать интоксикация, гипертермия, нарушение режима приема антиэпилептических препаратов, особенно у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 с нарушением сознания, нахождением на

ИВЛ, фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие антиэпилептических препаратов с препаратами, используемыми при лечении COVID-19, «проконвульсивный» эффект некоторых антибактериальных препаратов.

Регулярная термометрия пациентам с COVID-19 обязательна. К сожалению, на сегодняшний день эксперты не смогли достичь согласия в вопросе, какая пороговая температура тела может рассматриваться в качестве причины судорог. Наиболее приемлемым для всех оказалась следующая тактика: пороговую температуру тела определяют индивидуально, исходя из анамнестических данных и клинических проявлений (Курбанова Ш.Б. с соавт., 2015; Commission on Epidemiology and Prognosis, 1993). Жаропонижающим препаратом первого выбора является парацетамол, который назначается по 500 мг до 4 раз в день (максимальная доза: разовая – 1 г, суточная – 4 г). При одновременном применении с карбамазепином, фенитоином, фенobarбиталом, примидоном уменьшается эффективность парацетамола, что обусловлено повышением его метаболизма (процессов глюкуронизации и окисления) и выведения из организма.

У пациентов с эпилепсией рекомендовано выполнение стандартного клинико-лабораторного обследования: общий клинический анализ крови, включающий лейкоцитарную формулу, подсчет тромбоцитов, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, креатинин, мочевины, билирубин, глюкоза, калий, натрий, хлор, КФК), коагулограмма, общий клинический анализ мочи. Из инструментальных методов диагностики рекомендована электроэнцефалография, МРТ головного мозга или КТ головы.

Основной задачей при лечении пациентов с эпилепсией является сохранение терапии антиэпилептическими препаратами. Изменение терапии антиэпилептическими препаратами должно осуществляться врачом неврологом при условии сохранения/учащения эпилептических приступов, либо развития побочных эффектов.

При невозможности перорального назначения антиэпилептических препаратов вследствие тяжелого течения заболевания (например, нахождение на ИВЛ, нарушение сознания) необходимо продолжить назначение препаратов через зонд, либо переходить на инфузионные формы (табл. 1).

Важно, что ряд антиэпилептических препаратов несовместим с препаратами, используемыми для лечения COVID-19. По данным Ливерпульской группы по взаимодействию лекарственных препаратов, хлорохин и гидроксихлорохин несовместимы с карбамазепином, фенobarбиталом, фенитоином, примидоном (Мартынов М.Ю. с соавт., 2020). Также необходимо учитывать взаимодействие антиэпилептических препаратов и препаратов, используемых для лечения COVID-19 (табл. 2).

Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы (ОВСЭП) – термин, рекомендованный экспертами Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2010) для обозначения приступов различной природы, возникающих в тесной временной связи с острым

повреждением центральной нервной системы (ЦНС), вследствие нарушения обмена веществ, воздействия токсических, инфекционных и воспалительных факторов и структурных повреждений головного мозга (Липатова Л.В., с соавт., 2015; ILAE Commission on Epidemiology, 2010). О данном событии можно говорить в том случае, если оно произошло в течение одной недели после остро-

го повреждения головного мозга, в том числе, вследствие аноксической энцефалопатии, острой нейроинфекции, острого нарушения мозгового кровообращения, тяжелых метаболических расстройств (в течение 24 ч после зарегистрированных метаболических нарушений), интоксикации лекарственными средствами с проконвульсивным эффектом.

Таблица 1. Внутривенные формы антиэпилептических препаратов

№ п/п	Наименование препарата	Показания	Схема назначения
1	Вальпроевая кислота (раствор для внутривенного введения, либо лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/в введения)	Эпилептический статус. Эпилепсия различной этиологии (идиопатическая, криптогенная, симптоматическая). Генерализованные эпилептические приступы у взрослых и детей (клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические). Парциальные эпилептические приступы у взрослых и детей (с вторичной генерализацией или без нее). Специфические синдромы (Веста, Леннокса-Гасто). Фебрильные судороги у детей.	Препарат применяют для в/в введения. При в/в медленном введении рекомендованная суточная доза составляет 5-10 мг/кг массы тела. При в/в инфузионном введении рекомендованная доза составляет 0.5-1 мг/кг/ч. При переходе с приема внутрь на в/в введение дозы не изменяются, первое в/в введение рекомендуется через 12 ч после последнего приема внутрь. При необходимости быстрого достижения и поддержания высокой концентрации в плазме рекомендуется следующий подход: в/в введение 15 мг/кг за 5 мин, через 30 мин начать инфузию со скоростью 1 мг/кг/ч при постоянном мониторинговании концентрации до достижения концентрации в плазме около 75 мкг/мл. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 2500 мг. Средние суточные дозы составляют 20 мг/кг у взрослых и пожилых пациентов, 25 мг/кг – у подростков, 30 мг/кг – у детей.
2	Леветирацетам	В качестве монотерапии (препарат первого выбора) при лечении: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков старше 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией. В составе комплексной терапии при лечении: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 4 лет с эпилепсией; миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией; первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) приступов у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.	Препарат вводится в виде инфузий. Переход от перорального к в/в применению и обратно может быть осуществлен с сохранением дозы и кратности введения. Один флакон концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 500 мг леветирацетама (100 мг/мл). Суточную дозу делят на два введения в одинаковой дозе. Перед применением концентрат необходимо разбавить растворителем объемом не менее 100 мл. Вводят в/в капельно в течение 15 минут. В качестве растворителей могут использоваться: 0.9 % раствор натрия хлорида для инъекций; раствор Рингера лактатный для инъекций; 5 % раствор декстрозы для инъекций. Максимальная суточная доза составляет 3000 мг (по 1500 мг×2 раза/сут).
3	Лакосамид	В составе комплексной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у пациентов с эпилепсией в возрасте от 16 лет и старше. В виде инфузий назначают в тех случаях, когда временно невозможен прием препарата внутрь	В/в вводят в течение 15-60 мин 2 раза/сут. Рекомендованная начальная доза составляет 50 мг 2 раза/сут. Через 1 неделю дозу увеличивают до 100 мг 2 раза/сут. С учетом эффективности и переносимости поддерживающую дозу можно увеличивать каждую неделю на 50 мг 2 раза/сут до максимальной суточной дозы 400 мг (по 200 мг 2 раза/сут). При необходимости можно заменять прием таблеток в/в введением без повторного титрования дозы и наоборот. При этом не следует менять суточную дозу и кратность применения (2 раза/сут).

Таблица 2. Взаимодействие антиэпилептических препаратов и препаратов, используемых для лечения COVID-19

	Лопинавир/ритонавир	Хлорохин	Гидроксихлорохин	Тоцилизумаб	Интерферон бета
Карбамазепин	Снижается воздействие лопинавира/ритонавира, повышается воздействие карбамазепина	Несовместимы	Несовместимы	Снижается воздействие карбамазепина	Отсутствует взаимодействие
Клоназепам	Повышается воздействие клоназепам	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Эсликарбазепин	Снижается воздействие лопинавира/ритонавира	Снижается воздействие хлорохина	Снижается воздействие гидроксихлорохина	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Этосуксимид	Повышается воздействие этосуксимида	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Габапентин	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Лакосамид	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Ламотриджин	Снижается воздействие ламотриджина	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Леветирацетам	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Оскарбазепин	Снижается воздействие лопинавира/ритонавира	Снижается воздействие хлорохина	Снижается воздействие гидроксихлорохина	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Перампанел	Повышается воздействие перампанела	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Фенобарбитал	Снижается воздействие лопинавира/ритонавира	Несовместимы	Несовместимы	Снижается воздействие фенобарбитала	Отсутствует взаимодействие
Фенитоин	Снижается воздействие лопинавира/ритонавира	Несовместимы	Несовместимы	Снижается воздействие фенитоина	Отсутствует взаимодействие
Прегабалин	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Примидон	Снижается воздействие лопинавира/ритонавира, а также примидона	Несовместимы	Несовместимы	Снижается воздействие примидона	Отсутствует взаимодействие
Топирамат	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Вальпроаты	Повышается воздействие лопинавира/ритонавира	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Вигабатрин	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Зонисамид	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие

Как следствие, впервые развившийся приступ у пациента с COVID-19 требует диагностического поиска метаболических расстройств и исключение энцефалита, связанного с COVID-19. Для поиска метаболических нарушений обязательным является исследование уровня глюкозы, электролитного баланса, креатинина, мочевины, показателей кислотно-щелочного состояния. Для исключения энцефалита выполнение люмбальной пункции, МРТ головного мозга. В литературе описаны отдельные случаи менингоэнцефалита, связанного с COVID-19, с развитием генерализованного судорожного приступа (Morighuchia T. et al., 2020).

Для купирования остро возникшего эпилептического приступа могут быть использованы производные бензодиазепинов (диазепам), а также внутривенные формы антиэпилептических препаратов. Диазепам вводится 10 мг внутривенно, либо внутримышечно. Максимальная суточная доза составляет 60 мг. Высокая эффективность бензодиазепинов при оказании неотложной помощи не вызывает сомнения, внутривенное применение диазепама позволяет купировать судорожный эпилептический статус в 42,6 % случаев, при этом частота осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, послужившая причиной интубации, гипотензии, аритмии, достигает 10,3 % случаев (Alldredge B.K. et al., 2001; Одинак М.М. с соавт., 2015). Представляется, что повторное внутривенное введение бензодиазепинов будет приводить к увеличению частоты осложнений.

Высокая эффективность вальпроатов показана при лечении как судорожного, так бессудорожного эпилептического статусов. В частности, Agarwal P. et al. (2007) в сравнительном исследовании вальпроатов и фенитоина показали высокую эффективность в обеих группах пациентов с достижением контроля над приступами в 88 % и 84 % случаев соответственно. Системные побочные эффекты со стороны дыхания, сердечно-сосудистой системы не выявлялись. Преимущества вальпроатов для внутривенного введения: 1) отсутствие угнетения дыхательной и сердечной деятельности; 2) отсутствие седативных свойств; 3) быстрое начало действия (3-5 мин); 4) высокая эффективность (80-90 % случаев), в частности, при неэффективности диазепама (Одинак М.М. с соавт., 2015). Результаты исследования эффективности вальпроатной кислоты как препарата первой очереди выбора для купирования статуса и серийных приступов на догоспитальном этапе приведены в публикации Карлова В.А. с соавт. (2011). Среди особенностей фармакокинетики следует отметить, что вальпроаты являются ингибиторами микросомальных цитохром-Р-450-зависимых монооксигеназ печени, что может приводить к изменению (как правило, значительному повышению) концентрации других препаратов с печеночным клиренсом. Это необходимо учитывать при назначении антибиотиков, выборе общих анестетиков (в частности, тиопентала натрия) и других препаратов.

Назначение леветирацетама (внутривенной формы) показано при парциальных приступах с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков

старше 16 лет. Данная лекарственная форма может использоваться в качестве временной альтернативы при невозможности применения пероральных форм препарата. Официального показания к применению для лечения эпилептического статуса не имеет, однако мировая практика показывает возможность его применения для лечения эпилептического статуса.

Лакосамид (инфузионная форма) используется в составе комплексной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у пациентов с эпилепсией в возрасте от 16 лет и старше. В виде инфузий лакосамид назначают в тех случаях, когда временно невозможен прием препарата внутрь.

4. Ведение пациентов с болезнью Паркинсона в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии при декомпенсации состояния на фоне COVID-19

Необходимые меры при наличии нарушения сознания, признаков нарушения глотания, необходимости проведения длительной анестезии у пациентов с болезнью Паркинсона:

1. Установка назогастрального зонда в кратчайший период. Если позволяет состояние пациента, целесообразна установка гастроюнального чрескожного зонда для введения препаратов леводопы.

2. Коррекция схемы терапии:

- 2.1. В случае если пациент не получает препаратов леводопы, а находится на терапии другими дофаминергическими препаратами (агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы МАО, амантадина сульфат/гидрохлорид) или принимает другие формы препаратов леводопы (например, комбинированный препарат леводопа/карбидопа/ энтакапон или формы с медленным высвобождением) следует осуществить перевод пациента на прием препаратов леводопы с пересчетом эквивалентной дозы (табл. 3);

- 2.2. В случае проведения комбинированной с леводопой противопаркинсонической терапии:

- отмена агонистов дофаминовых рецепторов, ингибиторов МАО, амантадина сульфата/гидрохлорида, комбинированного препарата леводопа/карбидопа/ энтакапон;
- пересчет эквивалентной дозы леводопы отмененным препаратам (см. Табл. 1);
- увеличение дозы леводопы путем добавления к базовой дозе рассчитанной эквивалентной дозы.

3. Препараты леводопы вводить в растворенной в 100-200 мл воды форме. Растворение препарата проводить непосредственно перед введением. Наиболее удобны диспергируемые формы леводопа/бенсеразид (мадопар). В случае таблетированной лекарственной формы – препарат растолочь; в случае лекарственной формы в виде капсулы – инкапсулят извлечь из капсулы.

4. Минимальная кратность приема препаратов леводопы – 3 раза в день.

Таблица 3. Расчет эквивалентных леводопе доз дофаминергических препаратов

Препарат, мг	Коэффициент пересчета при переходе на стандартную форму леводопы
Леводопа, форма с контролируемым высвобождением (мадопар ГСС, синемет СР)	× 0,75
леводопа/ карбидопа/энтакапон	Доза леводопы в составе двухкомпонентного препарата × 1,33
Прамипексол	× 100
Ропинирол	× 20
Разагилин	× 100

5. Введение леводопы через назогастральный зонд следует проводить за 1 час до/через 1 час после введения питания.

6. Обеспечить адекватную перистальтику кишечника, не допускать запоров. Для коррекции запоров рекомендовано применять макрогол.

7. Важным дополнением к терапии является введение раствора амантадина сульфата 500 мг 2-3 раза в день в зависимости от тяжести паркинсонизма.

Особенности выбора лекарственных препаратов для анестезиологического пособия:

- препарат выбора для анестезии – пропофол (противопоказаны – тиопентал, кетамин);
- ограничение ингаляционной анестезии (галотан – сенсбилизация миокарда к катехоламинам, изофлуран – выраженная гипотония);
- при необходимости применения миорелаксантов возможно использование только недеполяризующих – препарат выбора рокуроний. Применение сукцинилхолина не рекомендовано – сообщения о развитии гиперкалиемии при болезни Паркинсона.

Особенности выбора адьювантных лекарственных препаратов (антиэметиков) для анестезиологического пособия:

- рекомендовано применение ондансетрона, в первую очередь, и домперидона, во вторую (риск развития желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти, особенно у лиц старше 65 лет);
- применение метоклопрамида крайне нежелательно;
- производные фенотиазина (аминазин), тиоксантена (хлорпротиксен), бутирофенона (галоперидол, дроперидол) противопоказаны.

Особенности выбора адьювантных лекарственных препаратов (анальгетиков) для анестезиологического пособия:

- препараты выбора – нестероидные противовоспалительные средства (НПВП);
- не рекомендован фентанил (описаны случаи развития тяжелой брадикардии, не реагирующей

на препараты леводопы (купируется с отменой фентанила), а также альфентанил (описаны случаи острой дистонии);

- не рекомендовано применение опиоидных анальгетиков (изменяют экспрессию дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях).

Акинетический криз (АК) – резкое нарастание гипокинезии и ригидности с развитием обездвиженности, спутанности сознания, анартрии, нарушения глотания и вегетативных расстройств (тахикардия, артериальная гипотензия, недержание мочи, потоотделение). Для акинетики-гипертермического синдрома (АГС) характерны симптомы акинетического криза, а также гипертермия (гиперпирексия), вызванная дисфункцией гипоталамуса.

К основным причинам развития АК и АГС относятся:

- изменение дофаминергической терапии;
- блокада дофаминергических рецепторов;
- интеркуррентные состояния;
- нарушение работы системы глубокой электро-стимуляции (при наличии таковой у пациента).

Клиническая картина АГС характеризуется следующими симптомами:

- сроки развития от 18 ч до 7 сут (с момента изменения/прекращения дофаминергической терапии или развития состояния, которое могло спровоцировать декомпенсацию);
- выраженная ригидность/акинезия;
- вегетативные расстройства (тахикардия, тахипноэ, лабильность АД, нарушение мочеиспускания, цианоз, потоотделение);
- через 72-96 ч (в некоторых случаях одновременно с дебютом акинезии) развивается гипертермия (до 41 °С);
- нарушение сознания (от возбуждения до оглушения и комы);
- возможно развитие генерализованных тонико-клонических судорог, миоклонии;
- изменение лабораторных показателей: лейкоцитоз, повышение уровня креатинкиназы (260-50000 Ед/л).

Основными осложнениями АК и АГС являются:

- тромбоз глубоких вен;
- эмболия легочной артерии;
- аспирационная пневмония;
- почечная недостаточность.

Мероприятия, проведение которых необходимо при поступлении пациента с акинетическим кризом:

- интубация, проведение ИВЛ (при выраженной дыхательной недостаточности);
- постановка назогастрального зонда, мочевого катетера;
- антибиотикотерапия (в случае выявления инфекционного процесса);
- назначение антипиретиков;
- адекватная инфузионная терапия (коррекция электролитных расстройств);
- гемодиализ (при выявлении почечной недостаточности);

- гепаринотерапия, компрессионный трикотаж (профилактика тромбоза глубоких вен голени и эмболии легочной артерии);
- позиционирование в кровати (профилактика пролежней).

Основой терапии акинетического криза является восстановление приема дофаминергической терапии в случае ее отмены. Особенности ответа на возобновленную терапию требуют учета следующих аспектов:

- раннее возобновление дофаминергической терапии;
- увеличение исходной дозы дофаминергических препаратов;
- продолжение терапии вне зависимости от наличия ответа (должный ответ может развиваться лишь спустя 11 сут);
- невозможность ограничения терапии акинетического криза только дофаминергическими препаратами.

Важным дополнением к терапии является введение раствора амантадина сульфата как препарата, способного снизить активность глутаматной системы, возможно лежащей в основе АГС. Следует придерживаться следующей схемы назначения препарата:

- 500 мл р-ра амантадина сульфата 2-3 раза в день в течение 10-14 дней;
- после завершения курса инфузионной терапии обязателен перевод на пероральную форму в таблетках (300-600 мг/сут).

Тактика коррекции психоза при болезни Паркинсона:

1. Определение причины, провоцирующей психоз (инфекционное заболевание и т.д.), ее коррекция по возможности.

2. Коррекция противопаркинсонической терапии:

2.1. Последовательная отмена препаратов, потенцирующих психотические расстройства в следующем порядке: холинолитики – агонисты дофаминовых рецепторов – амантадины – ингибиторы ингибиторы катехол-о-метилтрансферазы – ингибиторы моноаминоксидазы.

2.2. В случае, если отмена вышеперечисленных препаратов не привела к должному эффекту, возможно снижение дозы препаратов леводопы. Отмена терапии препаратами леводопы недопустима.

3. Коррекция терапии другими (непротивопаркинсоническими) препаратами, обладающими психотропным и холинолитическим эффектом – трициклических антидепрессантов, транквилизаторов, оксibuтина и детрузитола и пр.

4. Назначение антипсихотиков:

4.1. Препараты первой очереди – клозапин 6,25 мг ежедневно перед сном, при необходимости увеличение в течение 4-7 дней до 50 мг; кветиапин 12,5-25 мг ежедневно перед сном, при необходимости увеличение дозы до 50 мг два раза в день.

4.2. Не рекомендовано использование оланзапина, рисперидона, зипрасидона, арипипразола.

5. Назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, галантамин, донепезил). При нарушении

глотания возможно использование ривастигмина в форме трансдермальной терапевтической системы.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) – это ятрогенная, потенциально фатальная патология, которая может развиваться на фоне приема любых препаратов, блокирующих дофаминергическую передачу. Чаще всего данный синдром развивается в ответ на прием типичных нейролептиков, однако описаны случаи развития ЗНС и при терапии атипичными нейролептиками. Клиническая картина ЗНС представлена в табл. 4.

Таблица 4. Критерии злокачественного нейролептического синдрома

Симптомы	Levenson J.L., 1985	DSM-IV, 1994
Главные	- лихорадка - мышечная ригидность - повышение креатинкиназы	- тяжелая мышечная ригидность - лихорадка
Сопутствующие	- тахикардия - лабильность артериального давления - тахипноэ - нарушение сознания - повышенное потоотделение - лейкоцитоз	- повышенное потоотделение - дисфагия - тремор - недержание мочи - нарушение сознания/мутизм - тахикардия - лабильность артериального давления - лейкоцитоз - повышение креатинкиназы

Диагноз ЗНС подтверждается при наличии 3 главных симптомов или 2 главных и 4 сопутствующих симптомов.

Для ЗНС характерны изменения лабораторных показателей:

- повышение креатинкиназы (>90 %);
- полиморфонуклеарный лейкоцитоз (75 %);
- снижение уровня железа (95 %);
- протеинурия;
- снижение уровня калия, магния;
- повышение уровня щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ.

Основа терапии ЗНС – отмена нейролептика и проведение всех мероприятий, проводимых при АГС.

5. Деменция и COVID-19

Сегодня деменция рассматривается как пандемия среди лиц пожилого возраста, а так как пожилые пациенты входят в группу риска при выявлении COVID-19, актуальность проблемы значительно возрастает. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2017 г. в мире насчитывалось более 50 млн официально зарегистрированных пациентов с деменцией (Alzheimer's

Disease International. World Alzheimer's report, 2019). Распространенность деменции среди лиц старше 65 лет в развитых странах оценивается от 5 до 10 %, при этом на долю сосудистой деменции (СД) приходится не менее 20 % всех случаев (Wu Y.T. et al., 2016).

5.1. Влияние деменции на риск заболеваемости и диагностику COVID-19.

Пациенты с нарушением когнитивных функций имеют повышенный риск заразиться COVID-19, так как часто не могут получить и понять необходимую информацию об актуальности проблемы, методах профилактики заболеваемости, не могут самостоятельно осуществить эти методы, не осознают необходимости строгого соблюдения режима самоизоляции. Ограниченность доступа пациентов с когнитивными нарушениями к актуальной информации (особенно при самостоятельном проживании) может привести к тому, что ранние симптомы заболевания не будут распознаны, что приведет к риску прогрессирования инфекции и развитию осложнений. Дополнительными факторами, которые могут повышать риск осложненного течения COVID-19 являются малоподвижный образ жизни пациентов, часто недостаточное питание, обезвоживание, наличие сопутствующей соматической патологии, что особенно характерно для пациентов с сосудистой деменцией. В клинической картине некоторых нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся развитием когнитивных нарушений, может наблюдаться бульбарная и псевдобульбарная симптоматика, слабость мышц, что значительно влияет на риск развития дыхательной недостаточности (деменция лобного типа).

5.2. Влияние COVID-19 на клиническую картину деменции.

Декомпенсация любого соматического или наличие инфекционного заболевания оказывает существенное влияние на состояние когнитивных функций у пожилых пациентов вследствие большого числа патогенетических факторов. Даже при легких и среднетяжелых формах может оказывать влияние токсический фактор, обезвоживание. При развитии осложненного течения заболевания, развитие дыхательной недостаточности, нарушений гемодинамики, полиорганных нарушений вызывают гипоперфузию и гипоксию мозговой ткани. Клиническими проявлениями могут быть общая слабость, апатия, потеря аппетита, интереса к окружающему, астения, прогрессирование когнитивных нарушений, дезориентировки, появление спутанности, галлюцинаций, бреда. Риск декомпенсации когнитивных нарушений повышается у пациентов с более выраженными расстройствами. Указанная симптоматика, особенно быстро развившаяся, требует проведения дифференциального диагноза с острым нарушением мозгового кровообращения.

5.3. Особенности медикаментозной терапии деменции при наличии COVID-19.

В настоящее время отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с деменцией в условиях COVID-19, в связи с чем целесообразно тактику лечения определять индивидуально, используя принятые схемы терапии

когнитивных нарушений. Основными препаратами, используемыми в лечении деменции, являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и мемантин.

При легком и среднетяжелом течении COVID-19, когда лечение пациента осуществляется в домашних условиях, терапия базисными антидементными препаратами остается прежней. Для снижения риска ухудшения когнитивных функций пациентам рекомендуется сбалансированное питание. Для профилактики дегидратации – употребление 2,5-3 л жидкости в сутки, за исключением пациентов, которым требуется ограничение потребления жидкости (сердечная недостаточность) и водный режим определяется индивидуально кардиологом.

При среднетяжелом течении (стационарное лечение) в отсутствие дыхательной и/или сердечной недостаточности и нарушений гемодинамики, терапия когнитивных нарушений может проводиться в прежнем объеме, при нестабильной гемодинамике (брадикардия, нарушения AV-проводимости, синдром слабости синусового узла) следует осуществлять постоянный мониторинг электрокардиографии, рассмотреть вопрос о целесообразности снижения дозировки ингибиторов ацетилхолинэстеразы или замене на мемантин.

Вопрос о целесообразности продолжении базисной антидементной терапии у пациентов, находящихся на ИВЛ, должен решаться индивидуально, после стабилизации состояния в случае отмены, терапия должна быть возобновлена в кратчайшие сроки.

При появлении спутанности, бреда, галлюцинаций показана консультация психиатра.

5.4. Особенности специфической терапии COVID-19 у пациентов с деменцией.

В настоящее время отсутствуют данные о возможном взаимодействии препаратов специфической терапии COVID-19 и базисных антидементных препаратов. При применении хлорохина, комбинации лопинавир + ритонавир у пожилых людей следует соблюдать осторожность, учитывая повышенный риск декомпенсации сопутствующих заболеваний.

6. Легкая черепно-мозговая травма и COVID-19

6.1. На настоящий момент отсутствует информация о том, что клиническая картина и особенности течения легкой черепно-мозговой травмы (лЧМТ) – сотрясения головного мозга и ушиб головного мозга легкой степени тяжести – у пациентов с COVID-19 отличаются от таковых в общей популяции.

6.2. Можно предполагать более тяжелое течение ЧМТ у пациентов с симптомами поражения ствола головного мозга; с ограничением объема движений (ввиду тяжести состояния или вследствие неврологического дефицита); проходящих лечение в отделении ОПИТ ввиду тяжести состояния; входящих в группу риска по сопутствующей патологии других органов и систем; тяжелым течением COVID-19.

6.3. Ввиду того, что особенности течения COVID-19 подразумевают повышение риска падения и получения ЧМТ, вероятностью нарушения адекватной самооценки пациентом с ЧМТ, при поступлении пациента с ЧМТ целесообразно одновременно с рентгенологическим исследованием головы (КТ головы) проводить исследование легких (рентгенография, КТ), рекомендуемый объем лабораторных и инструментальных исследований для исключения пневмонии.

6.4. Лечение сотрясения головного мозга и ушиба головного мозга легкой степени тяжести у пациентов с COVID-19 проводится в соответствии со стандартными рекомендациями. Дополнительно целесообразно рекомендовать регулярную вертикализацию и ограничение приема НПВП, применяемых с целью обезболивания.

6.5. Реабилитация и восстановительное лечение пациентов с последствиями ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести в настоящее время крайне ограничено в стационарных условиях. Необходимость обеспечения непрерывности лечебного процесса и контроль за его эффективностью в домашних условиях определяет необходимость активного сопровождения медицинским персоналом по месту жительства.

7. Травма спинного мозга и COVID-19

7.1. На настоящий момент отсутствует информация о том, что клиническая картина и особенности течения травмы спинного мозга у пациентов с COVID-19 отличаются от таковых в общей популяции, однако можно предполагать взаимное отягощение данных заболеваний, обусловленное особенностями неврологического дефицита.

7.2. Ввиду повышенного риска развития воспалительных заболеваний легких вследствие гиподинамии у пациентов с травмами спинного мозга необходимо активно проводить мероприятия по их профилактике, в том числе:

- осуществлять забор материала для исследования на COVID-19 при поступлении;
- при выполнении рентгенологических исследований выполнять дополнительно КТ органов грудной клетки для исключения COVID-19 или пневмонии;
- регулярно контролировать температуру тела, оксигенацию крови и наличие признаков острого респираторного заболевания;
- особое внимание обратить на выполнение мероприятий по уходу за пациентом с заболеваниями и травмами спинного мозга.

7.3. Тактику лечения и проведения реабилитационных мероприятий (в соответствии со сроками заболевания) целесообразно определять индивидуально.

8. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы и COVID-19

В настоящее время нет однозначного мнения относительно риска развития COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом (РС) и заболеваниями спектра оптиконеуромиелита (ЗСОНМ). Однако пациенты с РС и другими демиелинизирующими заболеваниями ЦНС

имеют более высокий риск развития любой инфекции, включая пневмонии. Особое внимание обращают на пациентов с выраженной инвалидизацией, бульбарным синдромом, у которых риск развития инфекционных осложнений более высокий. Пациенты с РС и ЗСОНМ чаще на фоне инфекций переводятся или поступают в ОРИТ. Пациенты, получающие моноклональные препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), подвержены повышенному риску инфекций. При лечении обострения РС пульс-терапией метилпреднизолоном учитывать более высокий риск реактивации латентной инфекции.

При лечении пациентов с COVID-19 и демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы необходимо учитывать следующие особенности:

8.1. В настоящее время нет никаких данных о том, как коронавирус COVID-19 влияет на пациентов с РС.

8.2. Пациенты с РС должны уделять особое внимание актуальным рекомендациям по снижению риска заражения COVID-19, разработанных Росздравнадзором и Министерством здравоохранения РФ, включая дополнительные рекомендации для людей, подверженных риску серьезных осложнений COVID-19.

8.3. Члены семьи, которые проживают совместно с пациентом с РС, или люди, осуществляющие за ним уход на периодической основе, также должны следовать этим рекомендациям, чтобы уменьшить вероятность занесения инфекции COVID-19 в дом.

8.4. В настоящее время нет никаких конкретных рекомендаций в отношении COVID-19 для беременных пациенток с РС.

8.5. Нет никаких конкретных рекомендаций для детей с РС, они должны следовать приведенным выше советам для взрослых пациентов с РС.

8.6. Пациенты с РС, начинающие терапию ПИТРС, должны обсудить все риски начала терапии со своим лечащим врачом.

8.7. Пациенты с РС, получающие терапию ПИТРС, должны обсудить риски прекращения терапии со своим лечащим врачом до принятия решения о ее прекращении.

8.8. Пациенты с РС, которым планируется смена терапии ПИТРС в связи с неэффективностью, должны быть предупреждены обо всех рисках новой терапии, рисках активности заболевания и возможных сроках начала новой терапии ПИТРС (в случае ПИТРС 2-ой линии).

8.9. В случае обострения рассеянного склероза возможно проведение стероидной пульс-терапии метилпреднизолоном в стандартном режиме только у пациентов с отсутствием коронавирусной инфекции COVID-19. Пациент должен быть информирован о соблюдении дополнительных рекомендаций для людей, подверженных риску серьезных осложнений от коронавирусной инфекции COVID-19.

8.10. Для купирования болевых синдромов, побочных действий при использовании ПИТРС и других идентичных состояниях отказаться от назначения ибупрофена. Препаратом выбора является парацетамол в стандартных дозировках.

8.11. Выписку рецептов целесообразно проводить на 180 дней в электронном виде при возможности с доставкой лекарственных средств пациентам на дом.

8.12. Выбор терапии ПИТРС является сложным процессом, учитывающим множество факторов, одним из которых в течение нескольких последних месяцев является COVID-19. Пациентам с впервые установленным диагнозом РС или ранее не получавшим ПИТРС, и планирующим начало терапии в период пандемии COVID-19, в качестве препарата первого выбора следует рассматривать тот, который не обладает иммуносупрессивным эффектом.

8.13. Терифлуноид и диметилфумарат могут вызывать лейкопению и/или лимфопению, поэтому необходимо тщательно рассмотреть риски и преимущества начала терапии этими препаратами во время эпидемии COVID-19.

8.14. Терапия окрелизумабом, алемтузумабом или кладрибином связана с повышенным риском вирусных инфекций. Несмотря на то, что по мнению некоторых зарубежных коллег риск вирусных инфекций можно предсказать по общему количеству лимфоцитов, данных литературы в поддержку подобного мнения недостаточно. Поэтому в зависимости от клинической ситуации начало терапии или проведение повторных лечебных циклов окрелизумабом, алемтузумабом или кладрибином следует отложить до стабилизации эпидемиологической обстановки.

8.15. На сегодня нет данных, что натализумаб обладает иммуносупрессивным эффектом, поэтому для пациентов с высокоактивным РС или быстро прогрессирующим РС натализумаб рекомендован в первую очередь в качестве препарата выбора.

8.16. Учитывая отсутствие знаний или данных о течении COVID-19 у пациентов с РС, получающих ПИТРС, в настоящее время прекращение терапии не рекомендовано. Возобновление активности заболевания в случае прекращения терапии сопряжено с большим риском для здоровья, чем продолжение терапии ПИТРС.

8.17. В целях обеспечения безопасности пациентов и минимизации риска заражения COVID-19 все плановые консультации по демиелинизирующим заболеваниям должны быть проведены, при наличии соответствующих возможностей, с использованием телемедицинских технологий. При отсутствии таковых частоту консультаций следует сократить.

9. Миастения и синдром Ламберта-Итона при COVID-19

Клиническая картина миастении и синдрома Ламберта-Итона при COVID-19 не отличается от таковой в общей популяции. Однако наличие миастении у пациента с COVID-19 увеличивает мышечную слабость и одышку. Неконтролируемая (плохо контролируемая) миастения может увеличить риск развития миастенического криза и привести к значительному прогрессированию дыхательной недостаточности, особенно на фоне коронавирусной пневмонии.

9.1. Признаки, определяющие высокий или очень высокий риск тяжелого течения COVID-19:

- слабость дыхательной мускулатуры, выражающаяся в ЖЕЛ менее 60 %, особенно у пациентов с кифосколиозом;
- использование дыхательной маски или наличие трахеостомы;
- слабый кашлевой толчок;
- нарушение работы сердца (и/или получение терапии по поводу кардиальной патологии);
- риск ухудшения состояния при появлении лихорадки, инфекции или при голодании;
- риск рабдомиолиза;
- сопутствующие сахарный диабет и ожирение;
- пациенты, принимающие стероиды и другие иммунодепрессанты.

В настоящее время нет данных о том, как COVID-19 влияет на людей с миастенией и синдромом Ламберта-Итона или пациентов с другими заболеваниями при иммуносупрессивной терапии. Однако поскольку большинство пациентов с миастенией и синдромом Ламберта-Итона получают иммуносупрессивную или иммуномодулирующую терапию и могут также иметь слабость дыхательных мышц, существует теоретическая проблема, что пациенты с миастенией и синдромом Ламберта-Итона могут подвергаться более высокому риску заражения инфекцией или иметь более тяжелые проявления COVID-19. Также отсутствует рецензируемая опубликованная литература, касающаяся COVID-19 при миастении.

Предлагается, чтобы терапевтические решения были индивидуализированы и принимались совместно человеком с миастенией и его врачом, основанными в первую очередь на национальных и дополнительных рекомендациях.

Пациенты с миастенией и синдромом Ламберта-Итона должны следовать соответствующим национальным рекомендациям и любым дополнительным рекомендациям для людей с риском серьезных заболеваний от COVID-19.

9.2. Особенности ведения пациентов, получающих лечение по поводу миастении и синдрома Ламберта-Итона:

9.2.1. Пациентам с миастенией и синдромом Ламберта-Итона следует продолжить текущее лечение, и им рекомендуется не прекращать какие-либо существующие лекарства, если это специально не обсуждено и не одобрено их лечащим врачом.

9.2.2. Нет научных данных, позволяющих предположить, что симптоматическая терапия, такая как пиримидин или 3,4-диаминопиридин, увеличивает риск инфекции и не должна прекращаться, если нет других клинических причин для этого.

9.2.3. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, рекомендуется, чтобы пациенты с миастенией, уже принимающие иммуносупрессивные препараты, должны придерживаться увеличенного социального дистанцирования и, если возможно, избегать общения лицом к лицу, отдавая предпочтение индивидуальным дистанционным консультациям (например, телемедицина), если это возможно.

9.2.4. При изменении или прекращении существующей иммуносупрессивной терапии, которая несет в себе

риск усиления активности заболевания и/или обострения или возникновения миастенического криза, люди с миастенией и их лечащие врачи должны учитывать конкретные риски (например, возраст, сопутствующие состояния здоровья, местоположение) и выгоды.

9.3. Инфузионная терапия, внутривенные иммуноглобулины и обмен плазмы

9.3.1. Проведение инфузионной терапии при миастении может потребовать поездки в больницу или инфузионные центры, при этом настоятельно рекомендуется принять это решение на основе региональной заболеваемости COVID-19 и риска/пользы терапии для каждого конкретного пациента. При возможности необходимо рассмотреть варианты перехода на проведение инфузионной терапии на дому.

9.3.2. В настоящее время нет доказательств того, что внутривенный иммуноглобулин или терапевтический обмен плазмы несут какой-либо дополнительный риск заражения COVID-19. Тем не менее, использование внутривенного иммуноглобулина должно основываться на индивидуальных потребностях пациента, и следует избегать недискриминационного использования. В целом, внутривенный иммуноглобулин или терапевтический обмен плазмы должны быть зарезервированы для пациентов с обострениями заболевания. Категория пациентов, получающих их в качестве поддерживающей терапии, должны соблюдать дополнительные меры предосторожности при поездках в медицинское учреждение и обратно.

9.3.3. В настоящее время нет данных, подтверждающих, что целенаправленное ингибирование C5-комплемента с использованием экулизумаба увеличивает восприимчивость к COVID-19 или ее исходу.

9.4. Некоторые из методов лечения миастении требуют частого мониторинга работы крови, и решения относительно постоянной потребности в тестировании, требующей ухода пациента из дома, должны быть индивидуализированы и основаны на региональной заболеваемости COVID-19.

9.5. Перед началом анти-В-клеточной терапии (например, ритуксимаба) следует учитывать риск усугубления миастении или возникновения миастенического криза и риск заражения вирусной инфекцией. В части случаев целесообразно отложить начало анти-В-клеточной терапии до разрешения эпидемиологической обстановки. Тем не менее, риск не начинать терапию у отдельных пациентов может перевесить риск тяжелой инфекции COVID-19, в этом случае следует предпринимать действия, основанные на индивидуальном анализе рисков каждого конкретного пациента.

9.6. У большинства пациентов, у которых развивается COVID-19, имеется легкое заболевание, и они должны продолжать применять современные стандарты медицинской помощи для миастении и синдрома Ламберта-Итона. Может возникнуть необходимость в увеличении дозы глюкокортикостероидов. Тем не менее, если симптомы являются серьезными (требующими госпитализации), может потребоваться временно приостановить текущую иммуносупрессию, особенно при наличии сопутствующих инфекций/сепсиса.

10. Заболевания, травмы периферической нервной системы и COVID-19

В большинстве случаев заболевания и травмы периферической нервной системы не являются дополнительным фактором, отягчающим течение COVID-19, за исключением нижеперечисленных состояний.

10.1. Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (синдром Гийена-Барре).

У пациентов с COVID-19 развитие синдрома Гийена-Барре может представлять дополнительный умеренный риск возникновения осложнения течения инфекционного процесса только в случае сопутствующей слабости дыхательной мускулатуры (восходящего паралича Ландри). К настоящему времени отсутствуют данные о связи между COVID-19 и риском возникновения синдрома Гийена-Барре. Какой-либо коррекции лечения острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у пациентов с COVID-19 не требуется.

10.2. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия.

У пациентов с COVID-19 наличие хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии может представлять дополнительный риск осложнения течения инфекционного процесса только в случае сопутствующей слабости дыхательной мускулатуры или использования иммуносупрессивной терапии. Необходимо отметить, что пациенты, принимающие глюкокортикостероиды, не должны прерывать терапию. В то же самое время, суточная доза преднизолона более 10 мг должна расцениваться как дополнительный фактор риска осложнения течения COVID-19, а именно: глюкокортикостероиды в дозе 10-19 мг/сут без сопутствующей иммуносупрессивной терапии – умеренный риск, глюкокортикостероиды в дозе 10-19 мг/сут при наличии сопутствующей иммуносупрессивной терапии – высокий риск, глюкокортикостероиды в дозе 20 мг/сут и более – высокий риск. Следует помнить о риске развития надпочечниковой недостаточности на фоне COVID-19 у пациентов, недавно закончивших прием глюкокортикостероидов или находящихся на поддерживающих (небольших) дозах препаратов после пульс-терапии. Также необходимо отметить, что лопиновир/ритонавир могут усиливать эффект глюкокортикостероидов.

10.3. Заболевания и травмы нервной системы с необходимостью противоболевой терапии.

В настоящее время наиболее распространенными препаратами для лечения боли являются НПВП. В соответствии с существующими национальными руководствами пациенты и медицинские работники могут продолжать использовать НПВП, в том числе ибупрофен, согласно инструкции по применению. Текущая позиция предполагает использование этих препаратов в минимально эффективной дозе в течение возможно кратчайшего периода времени. Пациентам с сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией при болевом синдроме предпочтительнее назначать ацетаминофен нежели другие НПВП во избежание декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо помнить, что применение НПВП за счет угнетающего воздействия

последних на воспаление и гипертермию может скрыть ряд клинических симптомов текущей COVID-19, что приведет к задержке в постановке диагноза.

При использовании антиконвульсантов (габапентин, прегабалин и пр.) для лечения пациентов с нейропатической болью следует учитывать возможное негативное взаимодействие с препаратами, рекомендованными в качестве терапии COVID-19.

(см. табл. 2.).

11. Заболевания вегетативной нервной системы и COVID-19

11.1. Наличие заболеваний вегетативной нервной системы подвергает пациента большому риску заражения инфекциями или их более тяжелому течению, поскольку эти пациенты предрасположены к развитию более тяжелых сердечно-сосудистых, дыхательных и желудочно-кишечных осложнений, включая нарушения глотания.

11.2. Применение у некоторых пациентов для лечения иммуномодулирующих средств для лечения иммуноопосредованных форм вегетативной недостаточности может ухудшать как течение основного заболевания, так

и COVID-19. В настоящее время отсутствуют рекомендации по коррекции такой терапии в условиях COVID-19.

11.3. В настоящее время нет убедительных данных о каком-либо повышенном или сниженном риске при приеме препаратов, применяемых при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (в частности ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и другие), в связи с чем изменение схемы лечения не требуется.

11.4. Для пациентов с COVID-19 и заболеваниями вегетативной нервной системы, использующих НПВП (например, ибупрофен) или глюкокортикостероиды, дальнейшее применение этих препаратов должно быть взвешено и оценено индивидуально.

11.5. У пациентов с заболеваниями вегетативной нервной системы и COVID-19 интенсивный кашель может вызвать рефлекторный обморок, а обезвоживание и потеря жидкости могут усугубить ортостатическую гипотензию, увеличивая риск обморока и падений.

11.6. Можно предполагать развитие у пациентов, выздоравливающих после COVID-19, таких состояний, как ортостатическая гипотензия, синдром постуральной тахикардии.

Таблица 5. Особенности применения препаратов для лечения COVID-19 у пациентов неврологического профиля

Препарат	Противопоказание к применению со стороны заболеваний нервной системы	Побочные эффекты на нервную систему	Взаимодействие с препаратами для лечения заболеваний нервной системы
Тоцилизумаб (Актемра)	–	Часто: головная боль, головокружение	Концентрация симвастатина (субстрат СУР3А4) через 1 нед после однократного введения тоцилизумаба снижалась на 57 % до аналогичной или немного повышенной концентрации симвастатина у здоровых добровольцев. В начале или при завершении курса терапии Актемрой следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими лекарственные средства, которые метаболизируются посредством изоферментов СУР450 3А4, 1А2 или 2С9 (например, аторвастатин, ловастатин, БКК, теофиллин, варфарин, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепины). Для обеспечения терапевтического действия этих препаратов, возможно, потребуется увеличение их дозы. Учитывая длительный $T_{1/2}$ Актемры, ее действие на активность изоферментов СУР450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии. В начале терапии тоцилизумабом уменьшается экспозиция симвастатина у пациентов с ревматоидным артритом. В начале терапии тоцилизумабом уменьшается экспозиция омепразола у пациентов с ревматоидным артритом. Фармакокинетические параметры тоцилизумаба остаются неизменными при одновременном применении с трамаолом. В начале или при завершении курса терапии тоцилизумабом следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими фенитоин (метаболизируется посредством изоферментов СУР450). Для обеспечения терапевтического действия фенитоина, возможно, потребуется увеличение его дозы. Учитывая длительный $T_{1/2}$ тоцилизумаба, его действие на активность изоферментов СУР450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии. Фармакокинетические параметры тоцилизумаба остаются неизменными при одновременном применении с фолиевой кислотой и ее производными. Фармакокинетические параметры тоцилизумаба остаются неизменными при одновременном применении с целекоксибом.

Лопинавир +
Ритонавир
(Калетра)

–

Часто: головная боль, мигрень, бессонница, нейропатия, периферическая нейропатия, головокружение, тревожность; нечасто: агевзия, судороги, тремор, цереброваскулярные нарушения, нарушение сна, снижение либидо. Нечасто: вестибулярное головокружение, шум в ушах.

Применение препарата Калетра один раз в день в комбинации с карбамазепином, фенобарбиталом или фенитоином противопоказано. Кроме того, одновременное применение фенитоина и лопинавира/ритонавира приводит к умеренному уменьшению равновесных концентраций фенитоина. Концентрации фенитоина следует контролировать при применении препарата одновременно с лопинавиром/ритонавиром.

Возможно влияние на концентрации варфарина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется контролировать МНО.

Одновременное применение ривароксабана с лопинавиром/ритонавиром может вызвать повышение концентрации ривароксабана, что может привести к повышению риска возникновения кровотечений. Одновременное применение бупропиона с лопинавиром/ритонавиром уменьшает плазменные концентрации бупропиона и его активного метаболита (гидроксибупропиона). Если одновременное применение лопинавира/ритонавира с бупропионом необходимо, то его следует проводить под тщательным клиническим контролем за эффективностью бупропиона без превышения рекомендованной дозы, несмотря на наблюдаемое усиление метаболизма.

Одновременное применение ритонавира и тразодона может привести к увеличению концентрации тразодона. Наблюдались побочные эффекты: тошнота, головокружение, артериальная гипотензия и обморок. Применять тразодон с ингибитором изофермента CYP3A4, таким как лопинавир/ритонавир, следует с осторожностью и снизив дозу тразодона.

Ламотриджин и вальпроевая кислота: При одновременном применении данных препаратов с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось снижение концентраций ламотриджина и вальпроевой кислоты. Снижение концентрации ламотриджина достигало 50%. Данные комбинации лекарственных препаратов должны использоваться с осторожностью. При одновременном применении данных препаратов с лопинавиром/ритонавиром, особенно в период подбора дозы, может потребоваться повышение дозы ламотриджина или вальпроевой кислоты, а также контроль их концентрации в плазме крови.

При одновременном применении лидокаина с комбинацией лопинавир + ритонавир может увеличиться концентрация лидокаина. Необходима осторожность при его применении и контроль терапевтической концентрации, если возможно.

Так как комбинация лопинавир + ритонавир является ингибитором изоферментов CYP3A, концентрация кветиапина, клиренс которого значительно зависит от метаболизма посредством изоферментов CYP3A, в плазме крови может увеличиваться. Одновременное применение комбинации лопинавир + ритонавир с кветиапином противопоказано.

Лопинавир/ритонавир может вызвать значительное повышение плазменных концентраций ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, метаболизирующихся под действием CYP3A4, таких как ловастатин и симвастатин. Увеличение концентраций этих статинов может привести к развитию миопатии, в том числе рабдомиолиза, поэтому их сочетание с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. Розувастатин и аторвастатин, метаболизм которых менее зависим от фермента CYP3A4, вместе с ритонавиром/лопинавиром следует применять с осторожностью в минимальных дозах. При приеме в сочетании с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось увеличение C_{max} и AUC аторвастатина в 4,7 и 5,9 раза соответственно, что увеличивает риск серьезных побочных реакций миопатии и рабдомиолиза.

Признаков клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с правастатином не выявлено. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от CYP3A4, поэтому они не должны взаимодействовать с лопинавиром/ритонавиром. Если показано лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы в период применения лопинавира/ритонавира, то рекомендуется использовать правастатин или флувастатин.

Влияние на способность к вождению автотранспорта, управлению механизмами: В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При развитии побочных эффектов, которые могут влиять на указанные способности, например, головокружения, рекомендуется воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами. Исследования способности к вождению автотранспорта и управления механизмами не проводились.

<p>Интерферон альфа-2b (Интрон А)</p>	<p>Эпилепсия и другие нарушения функции ЦНС, психические заболевания и расстройства у детей и подростков.</p>	<p>Головная боль 51-64 %, депрессия 16-36 %, раздражительность 13-27 %, бессонница 21-28 %, беспокойство 8-12 %, нарушение способности к концентрации внимания 8-14 %, эмоциональная лабильность 8-14 %, редко – суицидальные наклонности; очень редко – агрессивное поведение, в т.ч. направленное на других людей, суицидальные попытки, суицид, психоз (в т.ч. галлюцинации), нарушение сознания, нейропатия, полинейропатия, энцефалопатия, цереброваскулярная ишемия, цереброваскулярная геморрагия, периферическая невропатия, судороги.</p>	<p>С осторожностью следует применять Интрон® А одновременно с опиоидными анальгетиками, снотворными и седативными средствами. Интерферон альфа-2b может усиливать нейротоксическое действие ЛС, назначавшихся ранее или одновременно с ним. Следует избегать сочетанного назначения интерферона альфа-2b с ЛС, угнетающими ЦНС. Интерферон альфа-2b способен снижать активность цитохрома P450 и изменять метаболизм варфарина. Интерферон альфа-2b способен снижать активность цитохрома P450 и изменять метаболизм диазепама. Интерферон альфа-2b способен снижать активность цитохрома P450 и изменять метаболизм дипиридамола. Интерферон альфа-2b способен снижать активность цитохрома P450 и изменять метаболизм фенитоина. Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Пациента необходимо предупредить о возможности развития слабости, сонливости, нарушений сознания на фоне терапии и рекомендовать избегать управления транспортными средствами и механизмами.</p>
<p>Интерферон бета-1b (Бетаферон)</p>	<p>Эпилепсия (адекватно не контролируемая). С осторожностью: пациентам, в анамнезе которых имеется указание на депрессию или судороги, а также пациентам, получающим противосудорожные средства.</p>	<p>Тревожные состояния, гипертонус, головокружение, бессонница, нарушение координации, беспокойство, нервозность. нечасто – мышечный гипертонус, депрессия; редко – судороги, спутанность сознания, возбуждение, эмоциональная лабильность, суицидальные попытки, анорексия.</p>	<p>Необходимо соблюдать осторожность при назначении интерферона бета-1b в комбинации с противоэпилептическими ЛС, имеющими узкий терапевтический индекс, клиренс которых в значительной степени зависит от активности CYP450, т.к. интерферон бета-1b снижает активность изоферментов цитохрома P450.</p>
<p>Мефлохин (Лариам)</p>	<p>Эпилептические и другие судорожные припадки, острые психозы.</p>	<p>Профилактические дозы: головная боль, головокружение, обморок, обратимые нейропсихические нарушения (судороги, депрессия, психозы). Терапевтические дозы: быстрая утомляемость, нейропсихические нарушения (головокружение, головная боль, расстройство зрения, шум в ушах, бессонница, беспокойство, тревожность, возбуждение, депрессия, дезориентация, снижение памяти, спутанность сознания, галлюцинации, острые психозы или припадки).</p>	<p>Снижает противоэпилептическую активность вальпроевой кислоты, натрия дивальпроата. При одновременном применении мефлохин снижает эффективность (в т.ч. контроля судорог) противосудорожных ЛС, уменьшая их концентрацию в плазме крови. Мефлохин, как правило, противопоказан пациентам с судорогами в анамнезе. Необходимо контролировать концентрацию противосудорожных ЛС в крови – может потребоваться коррекция их дозы. Одновременное применение мефлохина и трициклических антидепрессантов, влияющих на сердечную проводимость, может привести к удлинению интервала QT. Циталопрам может снижать порог судорожной готовности, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении его и мефлохина, снижающего порог судорожной готовности. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении эсциталопрама (может снижать порог судорожной готовности) и мефлохина, снижающего порог судорожной готовности. При сочетанном применении метопролола (в составе комбинации винпоцетин + индапамид + метопролол + энalapрил) с мефлохином увеличивается риск брадикардии. Вортиоксетин может снижать порог судорожной готовности. Одновременное применение с мефлохином, снижающим порог судорожной готовности, должно осуществляться с осторожностью. Противопоказано одновременное применение галоперидола с мефлохином, удлиняющим интервал QT, т.к. повышается риск развития желудочковой аритмии, включая аритмию типа «пируэт».</p>

<p>Мефлохин (Лариа́м) <i>(продолжение)</i></p>			<p>Мефлохин в сочетании с дексаметазоном может повышать риск развития миопатии, в т.ч. кардиомиопатии. При одновременном применении клозапина и мефлохина повышается риск развития удлинения интервала QT; необходимо соблюдать осторожность. При одновременном применении мефлохин снижает эффективность (в т.ч. контроля судорог) фенитоина, уменьшая его концентрацию в плазме крови. Мефлохин, как правило, противопоказан пациентам с судорогами в анамнезе. Необходимо контролировать концентрацию фенитоина в крови – может потребоваться коррекция его дозы. При одновременном применении мефлохин снижает эффективность (в т.ч. контроля судорог) фенобарбитала, уменьшая его концентрацию в плазме крови. Мефлохин, как правило, противопоказан пациентам с судорогами в анамнезе. Необходимо контролировать концентрацию фенобарбитала в крови – может потребоваться коррекция его дозы. Следует с осторожностью применять флуоксетин в комбинации с мефлохином – риск удлинения интервала QT.</p>
<p>Хлорохин (Делагил)</p>	<p>Ограничен к применению: эпилепсия, миастения.</p>	<p>Головная боль, головокружение, расстройства сна, психоз, судорожные припадки; при длительном применении – помутнение роговицы, поражение сетчатки глаза, нарушение зрения, звон в ушах.</p>	<p>В комбинации с глюкокортикоидами увеличивает риск развития миопатии и кардиомиопатии, с ингибиторами МАО – токсичность. Эффект ботулинического токсина типа А – миорелаксанта периферического действия – может быть снижен при одновременном применении хлорохина. При одновременном применении вальпроевой кислоты и хлорохина существует риск провоцирования судорожных припадков. Хлорохин снижает противосудорожный эффект карбамазепина. При одновременном назначении хлорохин может усиливать симптомы миастении и таким образом устранять эффект неостигмина метилсульфата.</p>
<p>Гидроксихлорохин (Плаквенил)</p>	<p>Ограничен к применению: заболевания ЦНС.</p>	<p>Сенсорные нарушения, снижение сухожильных рефлексов, аномальная нервная проводимость, мышечная слабость, беспокойство, раздражительность, эмоциональная лабильность, психоз, головная боль, головокружение, судороги, шум в ушах, тугоухость, нарушение остроты зрения, нарушения аккомодации, отек и помутнение роговицы, скотома, фотофобия; при длительном применении в высоких дозах – ретинопатия (в т.ч. с нарушением пигментации и дефектами полей зрения), атрофия зрительного нерва, кератопатия, дисфункция цилиарной мышцы. Со стороны периферической нервной системы и мышц: отмечены случаи миопатии скелетных мышц или нейромиопатии, ведущие к прогрессирующей слабости и атрофии проксимальных мышечных групп. Миопатия может быть обратимой после отмены препарата, но для полного восстановления может потребоваться несколько месяцев.</p>	<p>Усиливает побочные эффекты глюкокортикоидов, салицилатов, нейротоксичных средств. У гидроксихлорохина нельзя исключить взаимодействие с противоэпилептическими ЛС. При совместном применении с противоэпилептическими ЛС эффективность последних может быть недостаточной (было описано для хлорохина, но пока не наблюдалось при приеме гидроксихлорохина). Эффект ботулинического токсина типа А – миорелаксанта периферического действия – может быть снижен при одновременном применении гидроксихлорохина. Гепарин натрия Увеличивает вероятность кровотечения. Гидроксихлорохин в сочетании с дексаметазоном может повышать риск развития миопатии, в т.ч. кардиомиопатии.</p>

Гидрохлорохин (Плаквенил) (продолжение)		Одновременно могут наблюдаться слабые сенсорные изменения, подавление сухожильных рефлексов и снижение нервной проводимости.	
Азитромицин (Сумамед)	Противопоказан: фенилкетонурия С осторожностью: миастения.	Головокружение, вертиго, головная боль, парестезия, возбуждение, повышенная утомляемость, сонливость; редко – шум в ушах, обратимое нарушение слуха вплоть до глухоты (при приеме в высоких дозах в течение длительного времени); у детей – головная боль (при терапии среднего отита), гиперкинезия, нервозность, тревожность, нарушение сна. часто – головная боль; нечасто – головокружение, нарушение вкусовых ощущений, парестезии, сонливость, бессонница, нервозность; редко – агитация; неизвестная частота – гипестезия, тревога, агрессия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния, извращение обоняния, потеря вкусовых ощущений, миастения, бред, галлюцинации.	<p>При применении в терапевтических дозах азитромицин оказывает слабое влияние на фармакокинетику аторвастатина, карбамазепина</p> <p>При необходимости совместного приема с варфарином рекомендуется проводить тщательный контроль ПВ (возможно увеличение протромбинового времени и частоты развития геморрагий).</p> <p>В редких случаях сообщалось об усилении антикоагулянтного действия непрямых антикоагулянтов при одновременном применении с азитромицином. Фармацевтически несовместим с гепарином (нельзя смешивать в одном шприце).</p> <p>У пациентов, одновременно принимающих азитромицин и статины, существует риск развития рабдомиолиза. Одновременное применение галоперидола с азитромицином, удлиняющим интервал QT, противопоказано.</p> <p>Следует проявлять осторожность при одновременном применении домперидона – субстрата CYP3A4 и азитромицина – сильного ингибитора изофермента CYP3A4.</p> <p>При совместном применении азитромицина и карбамазепина возможно умеренное воздействие на фармакокинетику карбамазепина – при применении с другими макролидами сообщалось об увеличении концентрации карбамазепина. Корректировка дозы не рекомендуется, необходим тщательный контроль.</p> <p>Одновременное применение азитромицина (ингибитор изоферментов цитохрома P450) с клозапином в высоких дозах приводило к повышению концентрации клозапина в плазме крови и возникновению нежелательных реакций.</p> <p>При совместном применении азитромицина и метилпреднизолона возможно замедление экскреции, повышение концентрации метилпреднизолона в плазме крови и усиление риска проявления токсичности.</p> <p>При сочетанном применении ривароксабана и азитромицина возможно значительное увеличение экспозиции ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью. Одновременное применение у пациентов с почечной недостаточностью возможно только тогда, когда потенциальная польза оправдывает риск.</p> <p>Нет необходимости в специальных мерах предосторожности для пациентов с нормальной функцией почек.</p> <p>Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении тизанидина с азитромицином, удлиняющим интервал QT. При одновременном применении азитромицина и фенитоина возможно увеличение концентрации фенитоина. Требуется тщательный мониторинг.</p> <p>Следует соблюдать осторожность при одновременном применении азитромицина с циталопрамом.</p>
Надропарин кальция (Фраксипарин)	Противопоказан: кровоизлияние в головной мозг (кроме системной эмболии), травмы ЦНС, состояние после спинномозговой пункции (следует соблюдать интервал минимум 12 ч между введением фраксипарина в профилактических дозах или 24 ч	–	<p>Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, НПВП.</p> <p>Никотиновая кислота изменяет эффект надропарина кальция.</p> <p>При сочетании НПВП с надропарином кальция усиливается гипокоагулянтный эффект, повышается риск развития кровотечения и гиперкалиемии. Совместное применение не рекомендуется.</p> <p>При необходимости совместного применения надропарина кальция с НПВП следует обеспечить тщательный клинический мониторинг.</p> <p>Усиливается гипокоагулянтный эффект и повышается риск развития кровотечения. Совместное применение не рекомендуется.</p>

Надропарин кальция (Фраксипарин) (продолжение)

в терапевтических дозах и введением или удалением спинального/эпидурального катетера или иглы.

Для пациентов с почечной недостаточностью могут рассматриваться более длительные интервалы).

Ограничен к применению: постуральная гипотензия, обмороки.

Применение надропарина кальция не рекомендуется у пациентов, использующих салицилаты в дозах, применяемых для обезболивания, т.к. возможно увеличение риска развития кровотечения.

Следует с осторожностью применять надропарин кальция у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, т.к. такое сочетание приводит к усилению антикоагулянтного эффекта. При замене надропарина кальция пероральным антикоагулянтом следует обеспечить усиленное клиническое наблюдение и продолжать применение надропарина кальция до стабилизации МНО.

Противопоказано одновременное применение аспирин и надропарина кальция в связи с высоким риском развития кровотечения за исключением ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аспирин.

Не рекомендуется применение надропарина кальция у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту в дозах, применяемых для обезболивания, т.к. возможно повышение риска развития кровотечения (ацетилсалициловая кислота угнетает активность тромбоцитов и отрицательно воздействует на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки).

При необходимости совместного применения надропарина кальция в терапевтических дозах с ацетилсалициловой кислотой требуется тщательное клиническое наблюдение и лабораторный мониторинг.

При сочетании других гепаринов (низкомолекулярные или нефракционированные) с надропарином кальция повышается риск развития гиперкалиемии.

Не рекомендуется применение надропарина кальция у пациентов, получающих клопидогрел, т.к. возможно повышение риска развития кровотечения.

При необходимости совместного применения надропарина кальция в терапевтических дозах с клопидогрелом требуется тщательное клиническое наблюдение и лабораторный мониторинг. Никотиновая кислота может изменять эффект; совместное применение требует постоянного контроля показателей гемокоагуляции.

Список литературы:

1. Mao, L. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study / L. Mao, M. Wang, S. Chen [et al.] // JAMA Neurol. – 2020. – e201127.
2. Курбанова, Ш.Б. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты (научный обзор) / Ш.Б. Курбанова, Г.К. Садыкова, Ш.А. Кудратов // Профилактика и клин. медицина. – 2015. – No4. – С. 95-102.
3. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis. International League Against Epilepsy // Epilepsia. – 1993. – Vol. 34. – P. 592-595.
4. Мартынов, М.Ю. Ведение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в контексте пандемии Covid-19. Временные методические рекомендации. Версия 2. 16.04.2020 г. / М.Ю. Мартынов, Н.А. Шамалов, Д.Р. Хасанова [и др.]. – М.: Б.и., 2020. – 18 с.
5. Moriguchi, T. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 / T. Moriguchi, H. Norikazu, G. Junko [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 94. – P. 55-58.

Публикуется с разрешения редакции «Неврольюз. Новости неврологии». Впервые опубликована в №5, 2020 г.

Литвиненко И.В., Одинак М.М., Емелин А.Ю., Базилевич С.Н., Голохвастов С.Ю., Красаков И.В., Лобзин В.Ю., Наумов К.М., Прокудин М.Ю., Самарцев И.Н., Скулябин Д.И., Труфанов А.Г., Цыган Н.В., Янишевский С.Н. Неврольюз. Новости неврологии. 2020; 5(67): 2-8.

Применение препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте при остеоартрите крупных суставов и болях в нижней части спины



Е.П. Шарапова – к.м.н., научный сотрудник, Л.И. Алексеева – д.м.н., руководитель отдела
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

Боль в коленных и тазобедренных суставах – первый и наиболее частый симптом, который приводит пациента к врачу. Основная цель лечения остеоартрита (ОА) направлена прежде всего на симптомы болезни, т.е. на уменьшение боли, улучшение функционального состояния суставов и в конечном итоге на улучшение качества жизни больных. Российскими и международными организациями разработаны многочисленные рекомендации по лечению ОА, которые включают нефармакологические и фармакологические методы, особый интерес среди которых вызывают симптоматические препараты замедленного действия. В настоящее время эти средства рекомендуется назначать в качестве препаратов первой линии для лечения ОА. Для уменьшения болевого синдрома чаще всего назначаются анальгетики и НПВП, которые нередко вызывают нежелательные явления, особенно у пожилых лиц и у больных с коморбидностью, получающих сопутствующее лечение. Это создает проблему лекарственных взаимодействий и может лимитировать назначение ряда препаратов, что и определяет увеличение интереса к другим лекарственным средствам, называемым замедленными симптоматическими препаратами, которые хорошо себя зарекомендовали в артрологии.

В статье представлены результаты исследований, проведенных в России, по применению препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте у пациентов с ОА коленных и/или тазобедренных суставов.

Ключевые слова: остеоартрит, хондроитин сульфат, глюкозамин, метилсульфанилметан, гиалуроновая кислота.

E.P. Sharapova – Cand. of Sci (Med.), Researcher, L.I. Alekseeva – Dr. of Sci. (Med.), Department Head
Federal State Budgetary Institution Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

Use of Artra and Artra MSM Forte in osteoarthritis of the large joints and low back pain

Knee and hip joint pain is the first and most common symptom that forces a patient to visit the doctor. Osteoarthritis (OA) treatment is aimed «primarily» at managing symptoms of the disease, i.e. reducing pain, improving the functional state of the joints, and finally at improving the patients' quality of life. The Russian and international organizations have developed numerous guidelines for the treatment of OA, which include non-pharmacological and pharmacological methods, among which symptomatic slow-acting drugs are of special interest. These drugs are currently recommended to prescribe as the first-line drugs to treat OA. Analgesics and NSAIDs that rarely cause adverse effects, especially in older people and in patients with comorbidities, who receive concomitant medications, are the most commonly prescribed medications for pain relief. This creates a problem when the drugs affect one another's exposure and can limit the prescription of a range of drugs, which determines an increase in interest in other drugs called sustained-release symptomatic drugs, which are widely recognized in arthrology. The article presents the results of studies of Artra and Artra MSM Forte in patients with hip and knee OA, which were conducted in Russia.

Keywords: osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine, methylsulfonylmethane, hyaluronic acid.

ОА – одна из основных причин преждевременной потери трудоспособности. В России ОА, по данным последнего эпидемиологического исследования, страдает около 10–12% населения, и 30% из них имеют ту или иную степень нетрудоспособ-

ности [1–3]. Своевременно начатое и эффективное лечение ОА имеет большое социальное и экономическое значение, поскольку позволяет не только облегчить страдания больного, но и отодвинуть сроки наступления нетрудоспособности.

Лечение ОА в первую очередь направлено на уменьшение болевого синдрома и сохранение функции суставов, что в большинстве случаев достигается назначением симптоматической терапии анальгетиками и нестероидными противовоспали-

тельными препаратами (НПВП), которые эффективно уменьшают боль и воспаление суставов. По результатам рандомизированных контролируемых исследований, такая терапия уменьшает боль в среднем на 20–50% [4], что значимо выше при сравнении с анальгетиками. Однако применение НПВП, нередко длительное, ассоциируется с высоким риском развития нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов, что особенно важно при коморбидных состояниях у пожилых пациентов, получающих дополнительное лечение, поскольку это создает проблему лекарственных взаимодействий и может лимитировать назначение других препаратов. Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний, с одной стороны, и достаточно большой спектр принимаемых лекарственных средств – с другой, требуют индивидуальной оценки пользы и возможного риска от назначаемой терапии у конкретного больного. Терапия должна быть максимально безопасной и эффективной, что особенно важно у больных с отягощенным коморбидным фоном.

С этих позиций представляется актуальной терапия препаратами, обладающими высоким профилем безопасности, которые называются симптом-модифицирующими препаратами замедленного действия (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). С одной стороны, они обладают симптоматическим действием, т.е. уменьшают боль и улучшают функцию суставов, с другой – некоторые из них способны замедлить темпы прогрессирования ОА [5].

Из этой группы препаратов достаточно хорошо изучены хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин (ГА). Эти препараты превосходно зарекомендовали себя в артрологической практике и рекомендованы в качестве препаратов первой линии для лечения ОА [6] на основании наиболее обширной доказательной базы по оценке их эффективности. Отличает эти препараты, равно как

и другие лекарственные средства этой группы, медленное развитие эффекта, до 8–12 нед., и выраженное последствие в течение 2–4 мес. после окончания курсового лечения в отличие от НПВП и анальгетиков. Эти препараты обладают также потенциальным структурно-модифицирующим действием и самой высокой безопасностью. Кроме того, данные мета-анализов и клинических исследований свидетельствуют о снижении дозы используемых НПВП и анальгетиков на фоне применения ХС и ГА, что чрезвычайно важно для больных с ОА и коморбидностью [7].

Противовоспалительное действие ХС реализуется через мембранные рецепторы хондроцитов. Связываясь с CD44-рецептором, ХС может модулировать транскрипционный фактор NF- κ B и, таким образом, блокирует провоспалительные сигнальные пути со снижением уровня регуляции целевых генов ADAMTS, MMPs, IL-1 β и iNOS [8]. ГА уменьшает транслокацию NF- κ B и тем самым отменяет транскрипцию протеолитических и провоспалительных целевых генов.

Эффективность ХС и ГА доказана во многих систематических обзорах и мета-анализах, размер эффекта для ГА составил 0,44 (95% CI 0,24–0,64) и для ХС – 0,78 (95% CI 0,60–0,95) [9]. Симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие ХС и ГА у больных ОА подтверждено в нескольких длительных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Клинические данные свидетельствуют о большей эффективности комбинации ХС и ГА по сравнению с монотерапией, что, возможно, объясняется их аддитивным действием и некоторыми различиями в механизмах действия.

Синергичный эффект ХС и ГА подтвержден в различных *in vivo* и *in vitro* исследованиях. В исследовании, проведенном в Америке [10], было отмечено, что комбинация ГА и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью. В другом исследовании было

показано, что такая комбинация имела одинаковую эффективность с целекоксибом после 6 мес. лечения больных ОА коленных суставов [11].

Эффективность комбинации ХС и ГА в плане прогрессирования ОА была продемонстрирована в исследовании Martel-Pelletier et al. [12], которое показало меньшую потерю объема хряща по данным qMPT на фоне приема комбинации ХС и ГА через 24 мес. по сравнению с больными, не получавшими эти препараты. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности ГА, ХС и их комбинации, которое длилось в течение 2 лет, продемонстрировало, что комбинация ГА и ХС достоверно замедляла сужение суставной щели коленного сустава, т.е. был доказан структурно-модифицирующий эффект этой комбинации [13].

Хорошую эффективность и безопасность применения такой комбинации подтверждают результаты многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования комбинированного препарата АРТРА[®], проведенного у 375 больных с ОА коленных суставов в 7 ревматологических центрах России [14].

Учитывая наличие противовоспалительной и анальгетической активности, назначение комбинации ХС и ГА может быть полезно при лечении как ОА, так и болей в нижнем отделе спины (БНС) с учетом роли воспаления в патогенезе БНС. Структурно-модифицирующие свойства комбинации ХС и ГА могут также реализовываться при поражении фасеточных суставов, которые занимают определенное место в структуре БНС.

Несомненное преимущество этих препаратов заключается в возможности снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты побочных эффектов НПВП. Доказательством этому служат результаты многоцентрового открытого наблюдательного проспективного исследования эффективности комбинации ХС и ГА (АРТРА[®]) при не-

специфической БНС в амбулаторной практике врачей 22 городов России (46 центров). Исследование показало положительное воздействие препарата при неспецифической БНС, в частности уменьшение болей, повышение качества жизни больных и трудоспособности и, что особенно значимо, снижение суточной дозы или полную отмену НПВП, что привело к снижению частоты побочных эффектов, возникающих при приеме НПВП [15].

Новым этапом развития препарата АРТРА стало появление Артры МСМ Форте, одна таблетка которого содержит 400 мг – ХС, 500 мг – ГА гидрохлорида, 300 мг – метилсульфонилметана (МСМ) и 10 мг – гиалуроната натрия (в пересчете на гиалуроновую кислоту). МСМ представляет собой органическое серосодержащее соединение (34% натуральной серы) и является начальным метаболитом диметилсульфоксида [16]. В организме МСМ участвует в процессах поддержания и восстановления компонентов структуры соединительной ткани [17]. Предполагают, что МСМ обладает противовоспалительными, антиатеросклеротическими свойствами, может ингибировать синтез простаглицина и влиять на метаболизм эйкозаноидов [18–20]. МСМ начал применяться с конца 90-х гг. XX в. как в виде монотерапии, так и в составе комплексных препаратов, содержащих ХС, ГА и гиалуроновую кислоту (ГК).

В 1998 г. R. Lawrence было проведено одно из первых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности МСМ на небольшой выборке больных с ОА коленных суставов [21]. Через 6 нед. от начала лечения на фоне препарата МСМ отмечалось уменьшение боли на 82% по сравнению с 18% на плацебо. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что МСМ в дозе 6 г/сут. достоверно уменьшает боль по сравнению с плацебо и улучшает функцию суставов без существенных побочных эффектов [22].

В 2011 г. E.M. Debbi и соавт. подтвердили эффективность МСМ в лечении ОА коленных суставов [23].

В 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Usha P., Naidu M. et al., было показано, что у 118 пациентов с ОА коленных суставов МСМ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ГА значительно снижает боль и улучшает функцию суставов. Причем использование комбинации ГА и МСМ было более эффективным, чем монотерапия этими препаратами. Отмечалась хорошая переносимость терапии у всех пациентов [24]. В другом исследовании, проведенном в Индии, продемонстрирована эффективность комбинации МСМ с ГА и ХС у больных с ОА коленных суставов, принимавших средство по 1 таблетке 2 раза в день в течение 12 нед. Уже через месяц приема препарата у больных было отмечено значительное уменьшение боли и улучшение функции суставов. Нежелательные реакции (НР) в исследовании зафиксированы не были [34].

При применении Артры МСМ предполагается аддитивное действие ХС, ГА, ГК и МСМ, т.к. эти препараты обладают различным фармакологическим действием на боль, воспаление и метаболизм хрящевой ткани.

Известно, что ГК успешно используется в лечении ОА как «протез» синовиальной жидкости для внутрисуставных введений. Эффективность ГК стала изучаться и при пероральном приеме – как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими активными веществами (ХС, ГА, МСМ и т.д.) [28]. Биодоступность ГК при приеме внутрь составляет около 5%, ее абсорбция происходит в тонкой кишке и опосредуется системой лимфатического транспорта и/или параклеточными механизмами [27, 28]. Вопросы всасывания, распределения и выведения из организма ГК с высоким молекулярным весом при однократном пероральном приеме изучались L. Balogh et al. в эксперименте на животных с использованием

радиоактивного технеция (^{99m}Tc) [30]. Было показано, что уже через 15 мин. после приема комплекс ^{99m}Tc -ГК обнаруживался в суставах, позвонках, слюнных железах и сохранялся в них в течение 48 ч. Период полураспада ГК составляет 2,5–5,5 мин. (в сыворотке крови), LD_{50} не установлена. Эффективность и безопасность пероральных препаратов ГК в лечении ОА изучалась во многих экспериментальных и клинических исследованиях [29–31]. Одним из первых таких клинических исследований (КИ) при ОА коленных суставов явилось рандомизированное плацебо-контролируемое исследование D.S. Kalman et al., результаты которого показали, что прием пероральной ГК в суточной дозе 50–100 мг достоверно улучшает функциональное состояние суставов уже через 4 нед. (по шкале WOMAC), а через 8 нед. – статистически значимо снижает потребность в НПВП по сравнению с плацебо [30].

В 2015 г. было проведено (Nelson F.R. et al.) двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности пероральных препаратов, содержащих ГК. Было показано, что у 40 пациентов с ОА коленных суставов и ожирением отмечалась не только положительная клиническая динамика (уменьшение боли, скованности и улучшение функции суставов), но и динамика лабораторных показателей [32]. У пациентов, получавших ГК, через 12 нед. лечения наблюдалось достоверное снижение в крови и синовиальной жидкости (по сравнению с исходным) уровня интерлейкинов-1 α , -1 β , -6, -8, -10, -12, -17 α , интерферона, фактора некроза опухоли и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. В группе плацебо, напротив, уровень этих показателей повысился ($p < 0,05$). Результаты данного исследования позволили авторам сделать вывод об эффективности и безопасности препаратов, содержащих ГК, для терапии у пациентов с ОА коленных суставов и ожирением.

Принимая во внимание вышеизложенное, в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках многоцентровой программы «Остеоартрит: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» мы провели изучение эффективности, переносимости и безопасности препарата Артра МСМ у 50 пациентов по сравнению с препаратом АРТРА у 50 пациентов с ОА коленного сустава 2–3-й ст. по Kellgren-Lawrence при непрерывном приеме в течение 4 мес. [25]. Пациенты были рандомизированно разделены на 2 группы. Группа М получала Артру МСМ по схеме: 2 таблетки в сутки первый месяц, затем по 1 таблетке в день, а группа А – АРТРУ по той же схеме.

Пациенты осматривались ежемесячно. Обе группы до начала терапии были сопоставимы по возрасту, давности болезни, индексу массы тела и боли по ВАШ. Исследование закончили все больные. Популяция РР отдельно не выделялась в связи с отсутствием отклонений от протокола. В исследовании зарегистрировано лишь одно нежелательное явление – запор у пациентки из группы М, получавшей Артру МСМ, что не явилось причиной прерывания или отмены терапии. Результаты исследования показали достоверное снижение боли по ВАШ в обеих исследуемых группах. Уменьшение интенсивности болевого синдрома отмечалось уже к концу первого месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения. Сравнение процентного изменения значения боли по WOMAC по визитам между группами различий не выявило. Препараты АРТРА и Артра МСМ одинаково уменьшали скованность уже через месяц терапии, и эффект сохранялся до конца наблюдения. По влиянию на функциональное состояние суставов и суммарный индекс WOMAC препараты тоже показали сходные результаты: улучшение показателей отмечалось в обеих группах уже со второго визита. Улучшение сохранялось по всем составляющим индекса WOMAC на всем протяжении терапии. Переносимость препаратов была очень хорошей, нежелательных явлений практически

не было. И хотя наши результаты свидетельствуют о равной эффективности препаратов Артра МСМ и АРТРА в отношении уменьшения боли, улучшения функционального состояния суставов, создается впечатление, что Артра МСМ обладает более быстрым развитием эффекта: во-первых, достоверное улучшение показателя теста «встань и иди» в группе М отмечено уже на втором визите по сравнению с группой А, в которой улучшение этого показателя наблюдалось только на 3-м визите, во-вторых, оценка эффективности лечения врачом и больным тоже свидетельствует о более быстром наступлении положительного эффекта в группе М. Кроме этого, при дополнительном опросе больных, принимавших Артру МСМ, 36 (72%) из них отметили более быстрое уменьшение боли по сравнению с Артрой, опыт применения которой у них был ранее.

В 2018 г. мы провели многоцентровое проспективное наблюдательное (неинтервенционное – НИ) 3-месячное исследование эффективности и безопасности применения препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте у пациентов с ОА коленных и/или тазобедренных суставов и/или болью в нижней части спины в условиях реальной клинической практики [33]. В исследовании были использованы три схемы терапии: Артра МСМ Форте 1 мес. + АРТРА 2 мес., Артра МСМ Форте в течение 3 мес., АРТРА – 3 мес.

В исследование включались пациенты, которым для лечения ОА коленных и/или тазобедренных суставов и/или боли в нижней части спины была назначена терапия препаратами Артра МСМ Форте и/или АРТРА врачами амбулаторно, т.е. в исследовании принимали участие пациенты, получающие терапию ОА в рамках рутинной медицинской практики. Никаких диагностических исследований не проводилось. В ходе НИ было проведено 3 визита: первый визит, на котором пациент включался в исследование, и два последующих визита – наблюдение (приблизительно

через месяц и через 3 мес. после визита включения). Всего в исследование было включено 12 171 пациент с ОА коленных и/или тазобедренных суставов и/или БНС, получивший хотя бы одну дозу этих препаратов.

Результаты данного исследования показали достоверное уменьшение болевого синдрома в анализируемых суставах при ходьбе у больных с ОА и при БНС во всех трех терапевтических группах через 3 мес. от начала терапии. Таким образом, проведенное исследование показало, что применение различных терапевтических режимов у пациентов с ОА коленных, тазобедренных суставов и БНС в течение 3 мес. достоверно уменьшает болевой синдром, причем значимое уменьшение боли при ходьбе по ВАШ отмечалось у пациентов всех групп уже через месяц лечения. Также необходимо отметить, что у пациентов, получавших Артру МСМ Форте/АРТРУ и Артру МСМ Форте, имелась тенденция к более эффективному купированию боли при ходьбе, чем в группе пациентов, получающих только АРТРУ. Так, средний показатель разницы боли по ВАШ (мм) при ходьбе между первым и конечным визитами в терапевтических подгруппах составил: Артра МСМ Форте/АРТРА – 34,12, Артра МСМ Форте – 35,38, АРТРА – 27,61. При использовании метода парных сравнений были выявлены достоверные различия между средними значениями показателя боли по ВАШ при ходьбе на визите 1/визите 3 в подгруппах: Артра МСМ Форте/АРТРА против АРТРЫ и Артры МСМ Форте против АРТРЫ, что свидетельствует о более выраженном противовоспалительном и обезболивающем действии Артры МСМ Форте.

Данные исследования свидетельствуют о том, что препараты АРТРА и Артра МСМ могут быть рекомендованы для лечения не только ОА, но и более в нижней части спины в реальной клинической практике.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. ■

Список литературы

1. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. [Galushko E.A. Medico-social importance of rheumatic diseases: extended abstract of Dr. of Sci. (Med.) Dissertation. – M., 2011.] (In Russ).
2. Лиля А.М., Лиля В.А. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний. Гигиена и санитария. – 2017; 96 (4): 387–392. [Lila A.M., Lila V.A. Social importance and economic impact of rheumatic diseases. *Gigiena i Sanitariya*. – 2017; 96 (4): 387–392.] (In Russ).
3. Лиля А.М., В.И. Мазуров и др. Остеоартрит/Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. – М.: Е-ното, 2017. – С. 351–378. [Lila A.M., Mazurov V.I., et al. *Osteoarthritis/Rheumatology. Fail-safe pharmacotherapy: a guide for practitioners*. Under the editorship of Mazurova V.I., Lesniak O.M. – M.: E-noto, 2017. – P. 351–378.] (In Russ).
4. Clegg D.O. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N. Engl J. Med.* – 2006; 354: 795–808.
5. Boureau F, Schneid H. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann. Rheum. Dis.* – 2004; 63: 1028–1035.
6. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee OA in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and OA (ESCEO). *Semin Arthritis and Rheumatism*. – 2014; 44: 253–263.
7. Henrotin Y., Marty M., Mobasher A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. – 2014; 78: 184–187.
8. Jomphe C., Gabriac M., Hale T.M. et al. Chondroitin Sulfate Inhibits the Nuclear Translocation of Nuclear Factor-KB in Interleukin-1 β -Stimulated Chondrocytes. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2007; 102: 59–65.
9. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. – 2000 Mar 15; 283 (11): 1469–75.
10. Clegg D.O. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N. Engl J. Med.* – 2006; 354: 795–808.
11. Hochberg M.C. et al. The Multicentric Osteoarthritis interVENTion Study with Sysadua (MOVES). MOVES Steering Committee. *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2014; 22: S7–S56.
12. Martel-Pelletier J. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. – 2013; 203906. doi: 10.1136/annrheum-dis-2013-203906.
13. Fransen M., Agalotiis M., Nair L. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. – 2014; 0: 1–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
14. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТПА[®] в России. *РМЖ*. – 2005; 13, 24 (248): 1637–1640. [Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Mendel O.I. Rational choice of background therapy for osteoarthritis. Results of an open, randomized, multicenter study of ARTPA[®] in Russia. *RMJ*. – 2005; 13, 24 (248): 1637–1640.] (In Russ).
15. Алексеева Л., Алексеев В., Баринов А., Синх Г. Новые подходы к лечению неспецифических болей в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология*. – 2016; 54 (1): 16–20. [Alekseeva L., Alekseev V., Barinov A., Sinh G. New approaches to the treatment of nonspecific low back pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. – 2016; 54 (1): 16–20.] (In Russ).
16. MSM (methylsulfonylmethane). Natural Standard Professional Monograph, Copyright© 2013 (www.naturalstandard.com).
17. Kocsis J.J., Harkaway S., Snyder R. Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci*. – 1975; 243: 104–10.
18. Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anticancer Res*. – 2003; 23: 453–8.
19. Alam S.S., Layman D.L. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. *Ann N Y Acad Sci*. – 1983; 411: 318–20.
20. Beilke M.A., Collins-Lech C., Sohnle P.G. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J. Lab Clin Med*. – 1987; 110: 91–96.
21. Lawrence R. Methylsulfonylmethane (MSM): a double blind study of its use in degenerative arthritis (Abstract). *Int. J. Anti-Aging Med*. – 1998; 1: 50.
22. Kim L.S., Axelrod L.J., Howard P., Buratovich N., Waters R.F. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. – 2006; 14: 286–294.
23. Debbi Eytan M., Agar Gabriel, Fichman Gil et al. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *Complementary and Alternative Medicine*. – 2011; 11: 50. doi: 10.1186/1472-6882-11-50.

24. Usha P., Naidu M. Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. *Clin Drug Invest.* – 2004; 24: 353–363.
25. Алексеева Л.И., Шарипова Е.П., Кашеварова Н.П., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Пьяных С.Е. Применение АРТРА МСМ Форте у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата. *Терапевтический архив.* – 2015; 87 (12): 49–54. [Alekseeva L.I., Sharipova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Anikin S.G., Korotkova T.A., Pyanykh S.E. Use of ARTRA MSM Forte in patients with knee osteoarthritis: a randomized, open, comparative study of efficacy and tolerability of the drug. *Terapevtichesky Arkhiv.* – 2015; 87 (12): 49–54] (in Russ).
26. Hyaluronic acid. Natural Standard Professional Monograph, Copyright© 2013 (www.natural-standard.com).
27. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacology & Therapeutics.* – 2014.
28. Balogh L., Polyak A., Mathe D., Kiraly R., Thuroczy J., Terez M. et al.. Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. *J. Agric Food Chem.* – 2008; 56: 10582–10593.
29. Pierce S.W. Efficacy of orally administered sodium hyaluronate gel in the racing thoroughbred. in Ch 6, *Musculoskeletal system, Hyaluronan 2003 Proceedings, Cleveland, OH, October 11–16, 2003.* (www.matrixbiologyinstitute.org/ha03/)
30. Kalman D.S., Heimer M., Valdeon A., Schwartz H., Sheldon E. Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: A pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutr J.* – 2008; 7: 1–9.
31. Toshihide Sato, Hiroshi Iwaso. An Effectiveness Study of Hyaluronic acid Hyabest® (J) in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee on the Patients in the United States. *J. New Rem. & Clin.* – 2009; 58 (3).
32. Nelson F.R., Zvirbulis R.A., Zonca B. et al. The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (OralviscR) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses. *Rheumatology International.* – 2015; 35 (1): 43–52.
33. Алексеева Л.И., Шарипова Е.П., Кашеварова Н.П., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Лида А.М., Мендель О.И. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по применению препаратов АРТРА МСМ Форте и АРТРА у пациентов с остеоартритом коленных и/или тазобедренных суставов и/или с болью в нижней части спины (предварительные результаты). *Трудный пациент.* – 2018; 16: 34–41. [Alekseeva L.I., Sharipova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Anikin S.G., Korotkova T.A., Pyanykh S.E. Use of ARTRA MSM Forte in patients with knee osteoarthritis: a randomized open comparative study of efficacy and tolerability of the drug. *Terapevtichesky Arkhiv.* – 2015; 87 (12): 49–54.] (In Russ).
34. Sudha Vidyasagar, Prabnu Mukhyaprana at al. Efficacy and Tolerability of Glucosamine Chondroitin Sulphate – Methyl Sulfonyl Methane (MSM) in Osteoarthritis of Knee in Indian Patients. *IJPT.* – 2004; 3: 61–65.

АРТРА[®] MCM

ARTRA[®] PLUS

AM 01.06.01.003.E.000044.10.18 от 10.10.2018



RU.77.99.11.003.E.000624.02.18 от 12.02.2018

Компоненты Артра[®] MCM и Артра[®] Плюс:

- ◆ СПОСОБСТВУЮТ УМЕНЬШЕНИЮ ВОСПАЛЕНИЯ И БОЛЕЗНЕННОСТИ В СУСТАВАХ
- ◆ СПОСОБСТВУЮТ УВЕЛИЧЕНИЮ ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ
- ◆ СПОСОБСТВУЮТ УСКОРЕНИЮ РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ
- ◆ СПОСОБСТВУЮТ ЗАЩИТЕ СУСТАВНОГО ХРЯЦА
- ◆ ЯВЛЯЮТСЯ ИСТОЧНИКОМ ДЛЯ ОБРАЗОВАНИЯ ХРЯЩЕВОГО МАТРИКСА И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, СПОСОБСТВУЯ ИХ ВОССТАНОВЛЕНИЮ

Рекомендации по применению:

взрослым по 2 таблетки 1 раз в день во время еды.

Продолжительность приема - 2 месяца.

Область применения: в качестве биологически активной добавки к пище – источника глюкозамина, хондроитинсульфата, гиалуроновой кислоты, содержащей метилсульфонилметан.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и кормление грудью, почечная недостаточность.

Рекомендации по применению:

взрослым по 1–2 таблетки 1 раз в день во время еды.

Продолжительность приема – 1–2 месяца.

При необходимости прием повторить.

Область применения:

в качестве биологически активной добавки к пище – источника глюкозамина, хондроитинсульфата.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов БАД, беременность, кормление грудью.

Магний в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний



Е.С. Акарачкова

АНО «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств», Москва, Россия

Значительное место в практической неврологии занимают цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). Это группа заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения, которые могут быть преходящими, острыми и прогрессирующими хроническими.

Нарушения мозгового кровообращения являются второй по распространенности причиной смертности в группе заболеваний сердечно-сосудистой системы после ишемической болезни сердца. В 62 % случаев ЦВЗ были причиной смерти среди населения РФ в 2010 г. [1].

Наиболее распространенными причинами ЦВЗ являются артериальная гипертензия и атеросклероз, приводящие к нарушению мозгового кровотока, которые часто ассоциированы с сахарным диабетом, курением, ишемической болезнью сердца. В последнее десятилетие указанные заболевания, равно как и другие, способные оказывать негативное влияние на течение ЦВЗ (нарушения ритма сердца, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, эндотелиальная дисфункция, изменения липидного обмена, агрегация тромбоцитов и тромбоз, воспаление, окислительный стресс, а также тревога и депрессия), рассматриваются в рамках магний-зависимых заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль играет хронический и длительно существующий дефицит Mg^{2+} [2, 3].

Магний – микроэлемент, определяющий на клеточном уровне стабильность мембран (за счет естественного антагонизма с ионами кальция) и энергетический обмен (за счет ключевого участия в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях). Эти два фундаментальных свойства микроэлемента, наряду с ключевой ролью в работе более

800 ферментов, синтезе ДНК и РНК клеток, характеризуют магний как эссенциальный микроэлемент энергетического и пластического обмена [4, 5].

Важное значение магния диктует необходимость включения магнийсодержащих препаратов в комплексную терапию пациентов с ЦВЗ, целью которой – предотвращение возникновения и/или прогрессирования патологического процесса, улучшение когнитивных функций и общего функционирования. При этом эффективность магнийсодержащих препаратов определяется стадией течения патологического процесса [6] (таб.).

Тактика применения магнийсодержащих препаратов при инсульте

При остром нарушении мозгового кровообращения (инсульте) степень повреждающего действия ишемии определяется глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока. Область мозга с наиболее выраженным его снижением становится необратимо поврежденной уже в первые 6-8 мин от момента начала ишемии. В течение нескольких часов эта зона окружена ише-

мизированной, но живой тканью (зона «ишемической полутени» или пенумбра), в которой энергообмен резко нарушен, но все же сохранен, что позволяет при адекватном восстановлении перфузии ткани мозга и применении нейропротекторных средств спасти область «ишемической полутени». Поэтому к основным терапевтическим стратегиям при остром ишемическом инсульте относятся: реперфузия, нейропротекция, профилактика и восстановление [8].

Ключевым моментом в ведении пациента с острым инсультом является поддержание его гемодинамики на должном уровне. В первые сутки не рекомендуется снижать артериальное давление (АД) более чем на 15-20 %, чтобы не допустить снижения мозговой перфузии [9].

Нейропротекция определяется как комплекс механизмов, противодействующих повреждающим факторам, в то время как нейропластичность характеризуется постоянными процессами регенерации в случаях естественного либо патологического повреждения, что адаптирует клетку к новым условиям функционирования. И если ранее было общепринятым мнение, что

структура головного мозга остается неизменной после того, как сформируется в детстве, то в настоящее время представления изменились: большинство современных лечебно-профилактических мероприятий при страдании ткани головного мозга основаны в первую очередь на механизмах нейропластичности, которая, как показали исследования молекулярно-клеточной биологии, является динамичным феноменом и определяет способности мозга компенсировать свою деятельность при различных повреждениях. Процессы реорганизации мозга происходят путем так называемого «аксонального разрастания» (axonal sprouting), когда в неповрежденных аксонах вырастают новые нервные окончания, способные связывать поврежденные звенья или соединяться с другими неповрежденными клетками, формируя новые нейронные пути для поддержания необходимого функционирования [8].

Нейропротекция включает в себя защиту не только нейронов, но и других клеток мозга, деятельность которых страдает при ишемии (астроцитов, олигодендроцитов, микроглии) [8]. Поиск нейропротекторов ведется постоянно. К перспективным мерам нейропротекции относятся гипотермия, внутривенное введение альбумина, сульфата магния и цитиколина, поддерживающего нейропластичность через фактор роста нервов [7].

При инсульте патологические процессы реализуются в первую очередь на клеточном уровне. Ишемия мозга приводит к избытку глутамата и нарушению функции рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) в коре (в тяжелых случаях на 90-100 %) [10]. Известно, что физиологическая стимуляция NMDA-рецепторов в синапсах способствует выживанию нейронов, стимулируя нейротрофические и нейропластические процессы. Избыточная активация NMDA-рецепторов, наоборот, оказывает пагубное влияние на клетки мозга. Рецепторы к глутамату (NMDA-рецепторы) блокируются ионами магния и реагируют на

глутамат только при удалении иона Mg^{2+} . При дефиците Mg^{2+} рецепторы к глутамату возбуждаются, ток ионов Ca^{2+} в нейроны усиливается, потенцируется развитие эксайтотоксичности. Ионы Mg^{2+} являются универсальными природными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов, контролируют работу вольтаж-зависимого ионного канала для Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} [4].

В норме при избытке глутамата включается сигнал обратной связи, направленный на снижение синтеза и секреции нейромедиатора. При ишемии происходит механическое повреждение отдельных частей нейрональной сети. Бесконтрольно секретлируемый глутамат концентрируется вокруг уже погибших клеток и стимулирует гибель еще не затронутых нейронов. Вследствие массивной стимуляции NMDA-рецепторов ионы Ca^{2+} в избытке входят в клетку при значительной потере ионов Mg^{2+} . Резко нарушается биоэнергетический гомеостаз тканей головного мозга, создаются условия энергодифицита клеток головного мозга: снижается синтез АТФ при одновременных колоссальных его потерях, происходит набухание и некроз клеток мозга [11].

Установлено, что при инсульте возникает резкий дисбаланс ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} со сдвигом в сторону ионов Ca^{2+} , выраженно снижающий выживаемость клеток головного мозга. Перевозбуждение или даже смерть нейронов за счет повышения проницаемости мембраны нейрона для ионов Ca^{2+} на фоне уменьшения митохондриального пула Mg^{2+} и повышения уровня свободного цитозольного Mg^{2+} в нейроне являются признанными маркерами начала каскада апоптоза [12].

В острую фазу ишемического инсульта мозга дефицит магния в крови достигает критических значений (ниже 70-60 % от нормы). При этом снижение уровня магния определяет тяжесть повреждения головного мозга и выраженность неврологического дефицита: степень нарушений значительно выше у лиц с низким содержанием магния. Тем самым предполагается, что уровень магния

влияет на тяжесть неврологического статуса [13].

В острой и острой стадиях инсульта, так же, как и при инфаркте миокарда, создаются условия грубого энергодифицита и последующей гибели клеток, что и определяет необходимость применения Mg^{2+} – клеточного активатора синтеза АТФ, стабилизатора клеточной мембраны, природного антагониста Ca^{2+} и NMDA-рецепторов [14]. Доказано, что магний, воздействуя на несколько параллельных молекулярных каскадов (глутаматные рецепторы, энергетический обмен, апоптоз и сигнальные каскады нейротрофических факторов), участвующих в регенерации и защите нервной ткани, нормализует работу системы тромбостаза. У пациентов с острой ишемией головного мозга магниевый дефицит определяет высокую смертность, т.к. играет определенную роль в развитии острого коронарного синдрома и нарушений сердечного ритма [15].

Для коррекции дефицита магния при urgentных состояниях применяют сульфат магния ($MgSO_4$). Это готовый источник ионизированного магния с установленным профилем безопасности и эффективности. В уникальном для настоящего времени исследовании FAST-MAG было продемонстрировано, что введение 4 г Mg^{2+} (20 мл 20 % сульфата магния) оправданно и эффективно в первые 12 ч от начала инсульта. При этом никаких серьезных нежелательных явлений в связи с догоспитальным началом терапии не выявлено. Исследование FAST-MAG, проведенное прежде всего на этапе скорой помощи, показало, что внутривенное введение сульфата магния может применяться в широком диапазоне доз, является целесообразным и безопасным, а также создает основу для начала нейровосстановительной терапии [16].

Учитывая, что догоспитальное инфузионное введение магния осуществляется в основном парамедиками и фельдшерами, именно оно может быть эффективным в прекращении или замедлении ишемического каскада у большинства пациентов

в течение первых, решающих 2 ч начала инсульта. Внутривенное введение сульфата магния быстро поднимает концентрацию сывороточного магния до потенциально терапевтического уровня, легко осуществимо, хорошо переносится и не имеет выраженных гемодинамических эффектов у пациентов с острым инсультом [16].

Опубликованные в 2012 г. результаты плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали, что внутривенное введение 4 г сульфата магния в первые 15 мин и затем 16 г в последующие 24 ч достоверно улучшает клинический исход у пациентов с острым ишемическим инсультом (динамическая оценка проводилась по шкале NIHSS). Тем самым было подтверждено, что сульфат магния может быть использован как нейропротектор при ишемическом и лакунарном видах инсульта [14].

Результаты экспериментальных и клинических исследований доказали необходимость введения сульфата магния в первые сутки инсульта, когда имеет место острая необходимость быстро насытить кровь магнием. Однако спустя сутки эффективность сульфата магния резко снижается [16, 17]. Поэтому для последующего насыщения тканей магнием требуются другие формы. Подходящими для этих целей признаны биоорганические соли магния, которые обладают высокой степенью доступности микроэлемента. Наиболее приемлемым в острейший и острый периоды инсульта можно рассматривать оротат магния. Оротат не только повышает усвоение магния из желудочно-кишечного тракта тканями, но и имеет самостоятельное значение, поскольку восполняет дефицит оротата, который резко развивается при инсульте, равно как и при инфаркте миокарда [18].

Биологическая роль оротата заключается в том, что это естественный источник нуклеотидов, участвующих в биосинтезе пиримидиновых нуклеотидов, определяющих в первую очередь синтез

Таблица. Схема применения магнийсодержащих препаратов в комплексной терапии в зависимости от стадии течения ЦВЗ

Стадия ЦВЗ	Магнийсодержащий препарат
Острейший период инсульта (0-7 дней)	Коррекция гемодинамики Нейропротекция: а) цитиколин* 2000 мг в/в капельно на физрастворе; б) оротат магния 500 мг по 2 таблетки 3 р/день
Острый период инсульта (8-30 дней)	Гипотензивная терапия Нейропротекция: а) цитиколин в/в капельно 1000 мг или 500-1000 мг в/м; б) оротат магния 500 мг по 2 таблетки 2 р/день
Ранний и поздний реабилитационные периоды, период остаточных явлений (более 1 мес); хроническая ишемия мозга	Гипотензивная терапия Оротат магния 500 мг по 2 таблетки 2 р/день. Через 2 мес другие биоорганические соли магния (например, цитрат) длительно, до года. Модификация образа жизни

*В схеме в качестве нейропротектора представлен цитиколин, который оказывает не только нейропротекторный эффект, но также доказанно поддерживает нейропластичность через фактор роста нервов [7].

и активность ДНК и РНК клеток, необходимых для восстановления утраченных клеточных органелл и мембран, – другими словами, реконструкции цитоскелета. Также оротат стимулирует синтез АТФ, и т.к. 90 % внутриклеточного магния связаны с АТФ, то повышение внутриклеточного депо АТФ посредством оротата является еще одной предпосылкой фиксации магния внутри клетки [19].

Источником оротата является заменимая оротовая кислота, которая синтезируется в человеческом организме из потребляемой пищи. Однако в ситуациях массивной гибели клеток и тканей, например, инсульте или инфаркте миокарда, резко возрастает потребность в оротате, что влечет за собой последующий его дефицит. Спустя 6-8 нед. после случившейся сердечно-сосудистой катастрофы баланс пластического и анаболического обмена восстановится, содержание оротата будет достаточным. Но на этот период клетки и ткани необходимо обеспечить строительным материалом и энергией, что возможно с помощью метаболической терапии оротатом магния [19, 20] (таб.).

Тактика применения магнийсодержащих препаратов в восстановительный период после инсульта и при хронической ишемии мозга

Поддержание стабильной гемодинамики и нейропротекция сохраняют свою актуальность и у пациента, перенесшего инсульт. Любое терапевтическое и реабилитационное мероприятие при ЦВЗ основано на патогенетических механизмах поддержания энергообеспечения нервной ткани, что возможно с помощью оральных форм магнийсодержащих препаратов. Ионы Mg^{2+} оказывают естественное мощное влияние на энергообмен, создавая основу для синтеза АТФ, а также антагонистическое действие по отношению к ионам Ca^{2+} , что проявляется клинически в разнонаправленном действии [4].

Благодаря антагонистическим отношениям с кальцием магний оказывает самостоятельный гипотензивный эффект. Потребление магния от 500 до 1000 мг/сут в среднем приводит к снижению систолического АД более чем на 5 мм рт. ст, диастолического АД – на 2,5 мм рт. ст.

При этом сочетание гипотензивных препаратов и повышенного потребления магния и калия на фоне снижения потребления натрия является более эффективным в снижении АД, чем прием только гипотензивных препаратов. Доказано, что магний повышает эффективность всех классов антигипертензивных препаратов [21, 22].

Негативным последствием магниевых дефицита при ЦВЗ является повышенная агрегация тромбоцитов и увеличение риска тромбоэмболических осложнений. На фоне дефицита магния дисбаланс ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} приводит к избыточному тромбообразованию. На клеточном уровне Mg^{2+} сдерживает образование артериального тромба путем ингибирования активности тромбоцитов, тем самым потенцирует антикоагулянтные эффекты ацетилсалициловой кислоты и позволяет минимизировать ее дозу. Синергический эффект достигается при комбинировании магниесодержащих препаратов и пентоксифиллина или лекарственных растений с антиагрегантным эффектом (дансены, экстракта листьев гинкго двулопастного и т.д.) [4] (табл.).

У пациентов с ЦВЗ невозможно игнорировать проблему коморбидных эмоционально-аффективных расстройств, присоединение которых увеличивает риск смерти, а также возникновения более значимых нарушений повседневной активности и когнитивных функций, ухудшения течения сопутствующих соматических заболеваний и клинического исхода инсульта. Известно, что изменения, возникающие при мозговом инсульте и униполярной депрессии, являются очень схожими и взаимно потенцирующими [23]. Негативное влияние психопатологии объясняется дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с повышенным уровнем симпатoadrenalовой активности, которая обуславливает нарушение сердечного ритма, увеличение АД, повышенный риск тромбообразования, ишемию миокарда, рост уровня холестерина в крови и более высокий риск развития атеро-

склероза вследствие нарушенного метаболизма липидов (содержание свободных жирных кислот и продукция стероидов повышены, утилизация глюкозы снижена) [24]. Антидепрессанты (в первую очередь селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, пароксетин) включены в стандарты лечения ишемического инсульта [25].

В последние годы клинический интерес представляют психотропные эффекты магния. Доказано, что при длительном применении магниесодержащих препаратов оказывают анксиолитический и антидепрессивный эффекты, сопоставимые с эффектами бензодиазепинов и трициклических антидепрессантов, что позволяет включать магниесодержащие препараты в длительную (до года) комплексную терапию тревоги и постинсультной депрессии у пациентов с ЦВЗ [26, 27]. Для длительного применения из биоорганических солей магния наиболее подходят цитрат и пидолат магния. Последний является препаратом выбора при наличии у пациента нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета или метаболического синдрома.

Магниесодержащие препараты в профилактике ЦВЗ

В 2011 г. были обобщены и опубликованы рекомендации по профилактике ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак. Рабочая группа акцентировала внимание на том, что первичная и вторичная профилактика ЦВЗ включает обязательное изменение образа жизни и медикаментозное лечение артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислипидемии [28]. Важно, что и для профилактики повторного инсульта непременным фактором является модификация факторов риска. На протяжении многих лет исследования по изучению первичной профилактики показали, что антигипертензивное медикаментозное лечение снижает риск развития первого инсульта на 32 %. Но те же закономерности вы-

явлены для повторных инсультов: снижение АД у лиц, перенесших инсульт, ассоциировано со значимым (до 30 %) снижением риска развития повторного инсульта [29].

Адекватное лечение артериальной гипертензии – фактора риска № 1 по развитию ЦВЗ в настоящее время не может рассматриваться без оценки влияния магния и его дефицита. Доказательная медицина и эпидемиологические исследования обобщили многочисленные данные о том, что алиментарный дефицит магния значительно повышает риск развития гипертонической болезни. Это объясняется участием магния в механизмах регуляции АД и его антагонизмом с ионами кальция на клеточном уровне. Этот естественный антагонизм при дефиците магния значительно снижается, что определяет повышенную внутриклеточную концентрацию кальция, которая приводит к активации фагоцитов, открытию кальциевых каналов, активации NMDA-рецепторов и ренин-ангиотензиновой системы, усилению свободнорадикального повреждения тканей, а также к увеличению липидов и может способствовать развитию гипертензии и сосудистых нарушений [2, 30].

В XXI в. Европейское эпидемиологическое исследование по сердечно-сосудистым заболеваниям определило гипوماгнмию как важный фактор риска смертности от инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень магния в плазме крови ниже 0,76 ммоль/л рассматривается как значимый фактор риска возникновения инсульта и инфаркта миокарда [4].

В Японии 15-летнее наблюдение за 58 615 здоровыми лицами в возрасте 40-79 лет показало, что низкое потребление магния с пищей было ассоциировано с высокой смертностью от ЦВЗ [31].

В 2012 г. получены данные, доказывающие, что высокое потребление магния связано со снижением риска ишемического инсульта (отношение шансов: 0,88; 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,80-0,98) [32].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что дефи-

цит магния определяет повышенный риск развития нарушений толерантности к глюкозе и сахарного диабета. Существует достоверная обратная связь между потреблением магния и риском диабета (относительный риск: 0,69; 95 % ДИ: 0,52-0,91; $p < 0,01$) [11]. Практически у всех больных сахарным диабетом отмечается гипомagneмия, из них у 30 % больных отмечается дефицит магния [33]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа доказано достоверное снижение внутриклеточного ионизированного Mg^{2+} и реципрокное повышение ионизированного Ca^{2+} по сравнению с лицами без диабета. Гипергликемия и гиперинсулинемия способствуют повышенной экскреции магния с мочой, что, в свою очередь, истощает его запасы в организме и служит кофактором развития инсулинорезистентности. Восстановление уровня внутриклеточного магния сопровождается восстановлением чувствительности периферических тканей к инсулину и снижением уровня гликемии. Магний, соединяясь с инсулином, переводит гормон в активное состояние, тем самым модулируется трансмембранный ток глюкозы в мышцы, гепатоциты, нейроны, клетки плаценты и другие энергоемкие, насыщенные митохондриями клетки организма, что препятствует формированию инсулинорезистентности. Поэтому многие исследователи рекомендуют

больным с сахарным диабетом диету, обогащенную магнием [34].

Следует помнить, что магний поступает в организм только с пищей и водой. Средняя суточная потребность взрослого человека составляет 300-400 мг магния. При составлении рекомендаций по питанию следует учитывать не только количественное содержание магния в продуктах питания, но и его биодоступность. Так, свежие овощи, фрукты, зелень (петрушка, укроп, зеленый лук и т.д.), орехи нового урожая обладают максимальной концентрацией и активностью магния. При заготовке продуктов для хранения (сушка, вяление, консервирование и т.д.) концентрация магния снижается незначительно, но его биодоступность резко падает. Поэтому летом, когда в меню много свежих фруктов, овощей и зелени, частота встречаемости и глубина дефицита магния уменьшаются. Также важно уделять большое внимание составу потребляемой воды. Применяемые методы очистки питьевой воды во многих городах России неблагоприятно влияют на баланс эссенциальных микроэлементов. В то же время в природе существует богатая магнием минеральная вода: в Кавминводах (Лысогорская, Баталинская, пятигорские и кисловодские нарзаны), Словении (Донат), Забайкалье, Крыму [4].

У пациентов с распространенным атеросклерозом периферических артерий имеет место низкий

уровень магния в сыворотке крови, что указывает на высокий риск неврологических осложнений и требует срочной дотации магния. Доказано, что на фоне магниальной терапии оротатом магния снижается чувствительность эндотелиоцитов к вазоконстрикторным воздействиям, восстанавливаются нормальная сосудистая реактивность и АД, а также улучшается липидный спектр [35, 36].

Заключение

Таким образом, проблема дефицита магния и его роли в патогенезе многих заболеваний определяет широкое применение магниесодержащих препаратов в клинической практике. Эти препараты играют немаловажную роль в лечении и профилактике артериальной гипертензии и ЦВЗ благодаря универсальному множественному влиянию магния на процессы нейропротекции, нейропластичности и вазопротекции [37]. Сульфат магния составляет неотъемлемую часть терапии на догоспитальном этапе и в острейший период инсульта, обеспечивая мозг потенциально защитными агентами и создавая основу для проводимой в дальнейшем нейрореставляющей терапии. В последующем включение оротата магния в комплексное лечение и профилактику инсульта позволяет добиваться стабильных положительных клинических результатов [38].

Список литературы

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Stroke: step-by-step instruction. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.)].
2. Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res.* 2009;22(4):235-246.
3. Громова О.А., Никонов А.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы. *Неврология и психиатрия им. Корсакова.* 2002;12:45-49. [Gromova O.A., Nikonov A.A. The role and importance of magnesium in the pathogenesis of diseases of the nervous system. *Neurology and Psychiatry named after Korsakov.* 2002;12:45-49 (in Russ.)].
4. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.; 2006. [Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: the basis of knowledge. M.; 2006 (in Russ.)].
5. Voets T., Nilius B., Hoefs S. et al. TRPM6 forms the Mg^{2+} influx channel involved in intestinal and renal Mg^{2+} absorption. *Cell.* 2007;130(5):878-892.
6. Есин Р.Г., Тахавиева Ф.В., Токарева Н.В. и др. Инсульт: диагностика, лечение, реабилитация, профилактика. Руководство для врачей. Казань: ИИЦ УДП РТ; 2011. [Esin R.G., Takhavieva F.V., Tokareva N.V. et al. Stroke: diagnosis, treatment, rehabilitation, prevention. A guide for doctors. Kazan: IITs RTF RT; 2011 (in Russ.)].
7. Saver J.L. Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. Therapies that target the brain in stroke patients will increasingly complement and enhance traditional vasotherapeutics. *Rev Neurol Dis.* 2010;7(Suppl 1):S14-21.
8. Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplasticity – a holistic approach and future perspectives. *J Neurol Sci.* 2007 Jun 15;257(1-2):38-43.
9. Mullen M.T., McKinney J.S., Kasner S.E. Blood pressure management in acute stroke. *J Hum Hypertens.* 2009;23(9):559-569.

10. Lyden P, Wahlgren N.G. Mechanisms of action of neuroprotectants in stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2000;9(6 Pt 2):9–14.
11. Foo K., Blumenthal L., Man H.Y. Regulation of neuronal bioenergy homeostasis by glutamate. *Neurochem Int.* 2012;61(3):389–396.
12. Voglis G., Tavernarakis N. The role of synaptic ion channels in synaptic plasticity. *O Rep.* 2006;7(11):1104–1110.
13. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. [Kudrin A.V., Gromova O.A. Trace elements in neurology. M.: GEOTAR-Media; 2006 (in Russ.).]
14. Afshari D., Moradian N., Rezaei M. Evaluation of the intravenous magnesium sulfate effect in clinical improvement of patients with acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(4):400–404.
15. Tong G.M. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med.* 2005;20(1):3–17.
16. Saver J.L., Kidwell C., Eckstein M. et al. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial. *Stroke.* 2004;35(5):106–108.
17. Reed B.N., Zhang S., Marron J.S., Montague D. Comparison of intravenous and oral magnesium replacement in hospitalized patients with cardiovascular disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(14):1212–1217.
18. Vilskersts R., Liepinsh E., Kuka J. et al. Myocardial infarct size-limiting and anti-arrhythmic effects of mildronate orotate in the rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009;23(4):281–288.
19. Classen H.G. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence. *Rom J Intern Med.* 2004;42(3):491–501.
20. Акарачкова Е., Вершинина С. Коррекция дефицита Магния – краеугольный камень нейропротекции и нейропластичности. *Врач.* 2012;9:9–13. [Akarachkova E., Vershinina S. Correction of Magnesium deficiency – the cornerstone of neuroprotection and neuroplasticity. *Doctor.* 2012;9:9–13 (in Russ.).]
21. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(11):843–847.
22. Степура О.Б., Остроумова О.Д. Применение пероральных препаратов магния для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ.* 2010;18(3):109–112. [Stepura O.B., Ostroumova O.D. The use of oral magnesium preparations for the treatment of cardiovascular diseases of breast cancer. *RMJ.* 2010;18(3):109–112 (in Russ.).]
23. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств. Трудный пациент. 2010;10:11–16. [Gusev E.I., Bogolepova A.N. The role of neuroplasticity processes in the development of depressive disorders. *Difficult patient.* 2010;10:11–16 (in Russ.).]
24. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D. et al. Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. ENRICH trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:792–798.
25. Приказ Минздравоохранения России № 513 от 01.08.2007. (Электронный ресурс). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7803-prikaz->. Дата обращения: 18.02.2020. [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia No. 513 of 01.08.2007. (Electronic resource). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7803-prikaz->. Access date: 18.02.2020 (in Russ.).]
26. Sartori S.B., Whittle N., Hetzenauer A., Singewald N. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacology.* 2012;62(1):304–312.
27. Eby G.A. 3rd, Eby K.L. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. *Med Hypotheses.* 2010;74(4):649–660.
28. Fuentes B., Gállego J., Gil-Nuñez A. et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). update of risk factors and life style. *Neurologia.* 2014;29(3):168–183.
29. Qureshi A.I., Sapkota B.L. Blood pressure reduction in secondary stroke prevention. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2011;17(6 2ndary Stroke Prevention):1233–1241.
30. Blache D., Devaux S., Joubert O. et al. Long-term moderate magnesium-deficient diet shows relationships between blood pressure, inflammation and oxidant stress defense in aging rats. *Free Rad Biol Med.* 2006;41:277–284.
31. Zhang W., Iso H., Ohira T. et al. Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study. *Atherosclerosis.* 2012;221(2):587–595.
32. Nie Z.L., Wang Z.M., Zhou B. et al. Magnesium intake and incidence of stroke: Meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(3):169–176. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.04.015.
33. Longstreet D.A., Heath D.L., Panaretto K.S., Vink R. Correlations suggest low magnesium may lead to higher rates of type 2 diabetes in Indigenous Australians. *Rural Remote Health.* 2007;7(4):843.
34. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22:471–476.
35. Amighi J., Sabeti S., Schlager O. et al. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis. *Stroke.* 2004;35(1):22–27.
36. Jellinek H., Takács E. Course of the progression of experimentally induced arteriosclerotic vessel wall changes after treatment with magnesium orotate *Arzneimittelforschung.* 2000;50(12):1071–1077.
37. Hatzistavri L.S., Sarafidis P.A., Georgianos P.I. et al. Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;22(10):1070–1075.
38. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В. Магний в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний. *Кардиология.* 2012;52(9):80–86. [Akarachkova E.S., Vershinina S.V., Kotova O.V. Magnesium in the treatment and prevention of cerebrovascular diseases. *Cardiology.* 2012;52(9):80–86 (in Russ.).]

Впервые опубликовано в «РМЖ. Неврология», № 8, 2020, стр.8-12,

УДК 616.8-009.7:616.833.24-002:616-08
DOI 10.32471/umj.1680-3051.128.132438

Медикаментозная стратегия лечения хронического нейропатического болевого синдрома при радикулопатии

А.И. Осадчий

В обзоре продемонстрирована актуальность проблемы пояснично-крестцовой радикулопатии. Представлены эпидемиологические данные, причины, механизмы развития, клиническая картина и методы фармакотерапии нейропатической боли при радикулопатии. Приведены рекомендации международных организаций по лечению боли. Описана эффективность и безопасность габапентиноидов, в том числе прегабалина как препарата последней генерации, рекомендованного для лечения нейропатической боли. Его клиническая эффективность при нейропатическом болевом синдроме изучена в ряде клинических рандомизированных исследований, продемонстрировавших его анальгезирующее действие, а также способность вызывать регресс сопутствующих психосоматических расстройств и инсомнии у пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией.

Увеличение продолжительности жизни населения стран с развитой экономикой, накопление в популяции людей преклонного и старческого возраста, гиподинамия – лишь часть причин формирования группы лиц с хроническим болевым синдромом, составной частью которого является нейропатическая боль. Ее формирование обусловлено поражением соматосенсорной системы за счет вовлечения в патологический процесс периферических нервных волокон (A_β-, A_δ- и C-волокна) и центральных нейронов. Нейропатическая боль присутствует у 7-10 % населения в общей популяции (Collosa L. Et al., 2017).

Наиболее частой разновидностью нейропатического болевого синдрома (НБС) является хроническая боль в спине, отмечаемая в 20-30 % всех случаев хронического болевого синдрома (Yamashita T. Et al., 2014). Патофизиология боли в спине включает комплекс ноцицептивных и нейропатических механизмов, обусловленных повреждением нервных волокон дегенеративными процессами в позвоночнике. Разрушение ноцицептивных волокон нервного корешка структурами дегенерирующего диска (локальная нейропатическая боль), механи-

ческой компрессией либо сужением просвета позвоночного канала (механическая нейропатическая корешковая боль) или под воздействием медиаторов воспаления при системных заболеваниях без какой-либо механической компрессии – основная причина развития нейропатической боли при заболевании позвоночника (Freynhagen R., Baron R., 2009).

Проблема приобретает еще большую актуальность в связи с низкой эффективностью лечения, несмотря на обилие современных фармакологических средств. Болезнь имеет хронический, прогрессирующий характер и отрицательно влияет на все сферы жизни пациента, включая сон, настроение, самооценку, работоспособность, межличностные взаимоотношения, и значительно ухудшает качество жизни (Radat F. et al., 2013), требуя существенного повышения расходов на здравоохранение (Berger A. Et al., 2004; Knight T. et al., 2013).

В то же время внедрение в лечебную практику препаратов производных габапентиноидов, влияющих на альфа-2-дельта-субъединицы кальциевых каналов, изменяющих ток Ca²⁺ в нервных волокнах, значительно изменило тактику лечения

и повысило клиническую эффективность терапии нейропатической боли. Независимо от первичной причины ее развития препараты этого класса применяют в качестве средств первой линии при купировании НБС (Moulin D.E. et al., 2007).

В настоящем обзоре приведены современные тенденции лечения НБС радикулогенного происхождения, а также проанализирована эффективность применения прегабалина – препарата группы габапентиноидов последнего поколения.

Краткий обзор патогенеза формирования НБС

НБС обусловлен поражением соматосенсорной нервной системы вследствие самых разных причин (Attal N. et al., 2008). В таблице приведен их перечень.

В патогенезе нейропатической боли различают центральный и периферический компоненты и выделяют следующие механизмы ее развития:

1. Прямая стимуляция чувствительных нейронов при компрессии нервного волокна при дегенеративных заболеваниях позвоночника или его травме.
2. Периферическая ноцицептивная сенситизация медиаторами

Таблица. НБС

Нейропатическая боль	
Периферическая	Центральная
<ul style="list-style-type: none"> • Диабетическая полинейропатия • Радикулопатия (шейного и пояснично-крестцового отделов) • Алкогольная полинейропатия • Острая и хроническая воспалительная полинейропатия • Алиментарно обусловленная полинейропатия • Идиопатическая сенсорная нейропатия • Компрессия или инфильтрация нерва опухолью • Фантомная боль • Постгерпетическая невралгия • Тройничного нерва (тригеминальная) невралгия • ВИЧ-обусловленная сенсорная нейропатия • Туннельная нейропатия • Боль после мастэктомии • Пострадиационная плексопатия • Комплексный регионарный болевой синдром 	<ul style="list-style-type: none"> • Постинсультная боль • Компрессионная миелопатия при стенозе спинномозгового канала • Пострадиационная миелопатия • Сосудистая миелопатия • ВИЧ-обусловленная миелопатия • Травма спинного мозга (СМ) • Боль при рассеянном склерозе • Боль при болезни Паркинсона • Сирингомиелия

воспаления и биологически активными веществами, приводящая к снижению порога возбудимости ноцицепторов и повышению уровня их активности, что проявляется в виде гипералгезии или аллодинии.

3. Аномальная эктопическая спонтанная активность поврежденных нервов, лишенных миелинового слоя, способствующая развитию колющей и жгучей боли, а также ощущения парестезии. Ее развитие обусловлено нестабильностью мембранного потенциала за счет перераспределения тетрадоксиинрезистентных натриевых каналов поврежденного волокна.

4. Перекрестное возбуждение соседних волокон за счет двунаправленной передачи электрического импульса в зонах электрического контакта волокон различного диаметра, что приводит к распространению сигнала во встречных направлениях. Это объясняет извращенное восприятие боли при воздействии неболевых стимулов (аллодиния).

5. Повышение активности адренорецепторов на мембранах аксонов с повышением их чувствительности к катехоламинам и норадреналину, выделяющимся в

постганглионарных симпатических волокнах, – механизм, характерный для формирования боли на фоне эмоционального стресса.

6. Проращение симпатических волокон в спинномозговой узел, формирование патологического сплетения на телах чувствительных нейронов и спрутинг-процесса при висцеральной соматической боли.

Среди широкого спектра причин, дающих толчок формированию хронического НБС, особое место принадлежит радикулопатии. Наиболее часто боль в спине имеет локализацию в пояснично-крестцовом отделе (у 51-80 % пациентов). При этом в большинстве

случаев она неспецифична и полиэтиологична по своей природе. В патогенезе ее формирования нейропатический компонент занимает около 60 % (Yamashita T. et al., 2014). Это объясняет феномен различного ощущения боли у пациента: от умеренной до выраженной и изнурительной в зависимости от преобладания одного из механизмов в ее формировании (Yarnitsky D., 2015).

Нейропатический компонент болевого синдрома связан с повреждением нервных структур корешка компрессией костными структурами позвоночника, интерневральным отеком, ишемией или воспалением. При этом происходит повреждение как миелиновой оболочки нервного волокна, так и его самого. Повреждение всех сенсорных периферических волокон (волокон A_{β} , A_{δ} и C) с нарушением трансдукции и передачи импульсации из-за нарушений функции ионных каналов (Andre V. et al., 2003) способствует формированию очагов патологического возбуждения (Hurley R.W. et al., 2002). На рис. 1 кратко отображена блок-схема нейропатической болевой депривации.

Необходимо отметить возможность образования новых патологических синаптических связей (спрутинг-феномен) афферентных аксональных терминалей в заднем роге СМ, что приводит к ошибочному восприятию неболевой информации как болевой за счет перекрестной импульсации между симпатическими и соматосенсорными афферентами и активации симпатических постганглионар-

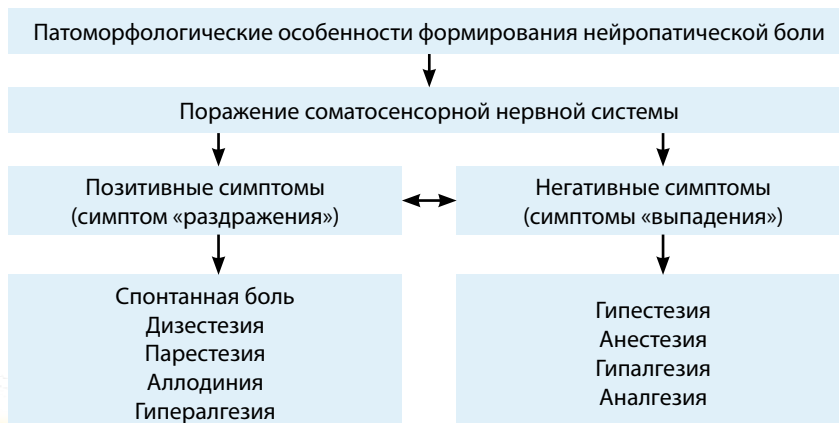


Рисунок 1. Особенности формирования нейропатической боли

ных волокон и возбуждению ноцицепторов (Tesfaye S. et al., 2013; Colloca L. et al., 2017). Главным компонентом этого патологического процесса является редукция количества ГАМК-содержащих нейронов в СМ и повышение глутаматергической нейротрансмиссии (Воробьева О., 2014; Finnerup N.B. et al., 2016). Это имеет свое клиническое продолжение, поскольку пациенты проявляют большую изменчивость в ответ на различные фармакологические (с точки зрения типа и дозы) и нефармакологические методы лечения. Ключевым моментом такой изменчивости считают модулирующее влияние коры на восприятие боли. Одна из основных причин хронической боли – появление комплексов гиперреактивных нейронов на различных уровнях центральной нервной системы (ЦНС). Эта активность приводит к функциональным, структурным и адаптивным (нейропластическим) изменениям в головном и СМ, из-за чего болевые ощущения продолжают даже после устранения производящей причины (Данилов А.Б., 2013). Особую роль в развитии боли играют ионные каналы мембран нервных волокон, способствующих формированию и проведению эктопических разрядов, воспринимаемых мозгом как боль (Крыжановский Г.Н., 2001). Их структурные повреждения в позвоночнике при его дегенеративных изменениях, отмечаемых при радикулопатиях, играют роль триггера для формирования хронического болевого синдрома (Yamashita T. et al., 2014).

Пояснично-крестцовая радикулопатия: клинические особенности

Клиническая картина пояснично-крестцовой радикулопатии состоит из вертебральных симптомов (изменение статики и динамики поясничного отдела позвоночника) и корешковых нарушений (двигательные, чувствительные и вегетативно-трофические нарушения). Пациенты обычно предъявляют характерный набор жалоб в виде

таких симптомов, как жжение, прострел, а также каузалгий, вызванных легким прикосновением; симптоматика имеет тенденцию длительно сохраняться с возможностью хронизации процесса. При этом отмечается тенденция к уменьшению или практически прекращению действия анальгезирующих лекарственных средств. Это приводит к нарушениям болевой, температурной и вибрационной чувствительности в соответствующем дерматоме, проявляющимся парестезией, гипер- или гипалгией, аллодинией, гиперпатией. Также определяется снижение или выпадение коленного и ахиллова сухожильных рефлексов, замыкающихся через соответствующий сегмент СМ. Типично наличие симптомов натяжения (Freynhagen R. et al., 2006). Важной особенностью развития НБС при радикулопатии является нарушение сна, беспокойство, тревога, депрессия. Отмечается значительное снижение качества жизни пациентов (Attal N. et al., 2011; Finnerup N.B. et al., 2016).

При установлении клинического диагноза большую диагностическую ценность представляют выявление двигательных расстройств, выражающихся в парезах определенных мышечных групп, иннервируемых данным корешком. Например, слабость длинного разгибателя большого пальца характерна для сдавления корешка L₅, слабость икроножной мышцы – корешка S₁. При парезе разгибателей стопы больные испытывают затруднения при попытке пройти на пятках, при парезе икроножных мышц или сгибателей стопы – при ходьбе на цыпочках и по ступенькам. Острый двусторонний корешковый синдром (синдром конского хвоста) возникает редко, обычно вследствие массивной срединной (центральной) грыжи нижнепоясничного диска либо стеноза канала. Синдром проявляется быстро нарастающей двусторонней асимметричной болью в ногах, онемением и гипестезией промежности, нижним вялым парапарезом, задержкой мочеиспускания, недержанием

кала, развитием перемежающейся хромоты (Yamashita T. et al., 2014). Пояснично-крестцовая радикулопатия часто сопровождается рядом вегетативных расстройств. Их источником является раздражение многочисленных афферентных сосудодвигательных волокон и рефлекторный спазм сосудов под влиянием болевых ощущений. Они носят симпаталгический характер и проявляются жгучей, колющей, зудящей болью, усиливающейся при перемене погоды, охлаждении ног. К вегетативным расстройствам также относят симптомы трофического характера – цианоз, нарушение потоотделения, сухость и шелушение кожи. Они имеют зональный характер и соответствуют пораженным узлам. Вазомоторные нарушения проявляются в виде зябкости конечности, снижения температуры кожи, спазма, изредка – исчезновения пульса (Johnson E.W., Fletcher F.R., 1981; Woolf C.J. et al., 1998).

Фармакотерапия боли при пояснично-крестцовой радикулопатии

Традиционно для лечения боли в спине применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые хорошо купируют ноцицептивную боль, однако неэффективны при нейропатической боли, возникающей при радикулопатии. Неверный выбор тактики лечения у больных с пояснично-крестцовыми радикулопатиями способствует снижению его эффективности и существенно увеличению продолжительности лечения и затрат (Tolle T. et al., 2006). При этом лишь 4,7 % врачей общей практики используют весь перечень рекомендованных лекарственных средств, которые можно было бы применить в качестве препаратов первой линии для купирования НБС (Martinez V. et al., 2014).

Результаты недавних систематических обзоров свидетельствуют, что среди лекарственных средств, применяемых в лечении НБС, наиболее эффективны с клинической точки зрения и безопас-

ности для пациента препараты группы габепентиноидов: прегабалин и габапентин, что делает их в настоящее время лекарственными средствами первого выбора для устранения боли с нейропатическим компонентом (Finnerup N.B. et al., 2005). Полученные данные об их высокой эффективности и безопасности, доказанных во многих исследованиях, стали поводом для создания протоколов по лечению боли в спине с нейропатическим компонентом, в частности во Франции, Англии и других странах Европейского Союза (Finnerup N.B. et al., 2005; Attal N. et al., 2010; Martinez V. Et al., 2010). Так, Французское общество борьбы с болезнями (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur – SFETD) предложило и распространило основанные на фактических данных рекомендации, ориентированные на врачей общей практики, для повышения эффективности лечения пациентов с нейропатической болью на всех уровнях, включая амбулаторную помощь (Martinez V. et al., 2010), в которых прегабалин указан как препарат первой линии. Препарат с 2004 г. прочно вошел в лечебную практику терапии НБС. На сегодня Европейская комиссия и Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами США одобрили прегабалин в качестве основного средства для лечения периферической нейропатической боли (Moulin D.E. et al., 2007).

Прегабалин – современный антиконвульсант, зарекомендовавший себя как эффективный препарат для лечения любой нейропатической боли, фибромиалгии, тревожных состояний и судорожного синдрома. Прегабалин – (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота) представляет собой габепентиноид нового поколения, синтезированный более четырех десятилетий тому назад как противосудорожный препарат, – сегодня является средством выбора при радикулопатии с невротическим компонентом (Pérez C. Et al.,

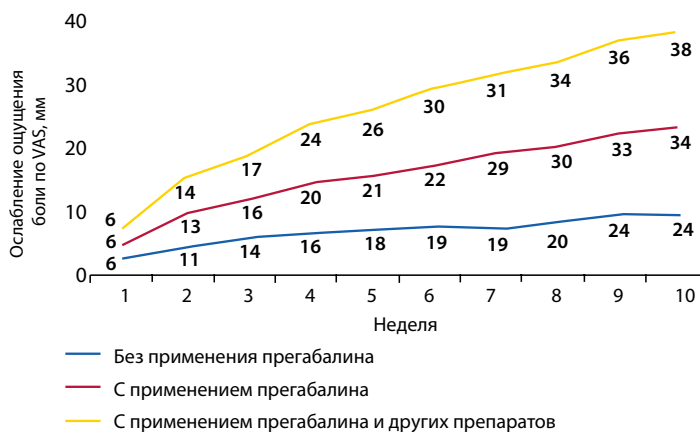


Рисунок 2. Изменение ощущения боли

2013). Это аналог γ -аминомасляной кислоты с высокой селективностью в отношении альфа-2-дельта-субъединицы потенциалзависимого кальциевого канала нейрона. Селективно связываясь с 2-субъединицей кальциевых каналов, он тормозит высвобождение возбуждающих нейромедиаторов и тем самым блокирует передачу болевых импульсов на уровне задних рогов и на более высоких уровнях ЦНС. Его более высокая проницаемость через гематоэнцефалический барьер по сравнению с габапентином делает препарат значительно более эффективным (Freynhagen R. et al., 2005). Способность проявлять свои эффекты лишь в определенных участках ЦНС (в коре головного мозга, обонятельных луковицах, гипоталамусе, амигдале, гиппокампе, мозжечке и задних рогах СМ) определяет его эффективность в подавлении болевых ощущений, а также развития многих психосоматических расстройств (Attal N. et al., 2006).

Поэтому применение прегабалина может препятствовать развитию центральной сенситизации и формированию «болевого памяти», которые поддерживают болевой синдром, тем самым способствуя его регрессу (Field M.J. et al., 2007; Freynhagen R., Baron R., 2009).

Во многих исследованиях показана не только высокая эффективность прегабалина в лечении НБС у пациентов с заболеваниями спины, но также его высокая безопасность по сравнению с другими

препаратами. Так, в исследовании, проведенном в Японии в 2016 г., оценивали анальгезирующий эффект прегабалина в зависимости от дозы. Первичной конечной точкой был прямой анальгезирующий эффект – уменьшение выраженности боли в ногах при оценке с использованием визуальной аналоговой шкалы (Visual analogue scale – VAS) (Orita S. et al., 2016). К 6-й неделе лечения у 82,4 % пациентов выраженность боли значительно уменьшилась и в среднем по шкале VAS находилась в пределах ≤ 30 : VAS 0 мм достигнут у 17,5 %, высокий уровень ремиссии (10-20 мм) – у 38,6 %, умеренный (30-40 мм) – у 26,3 % пациентов. Отмечены также изменения других физических параметров пациентов. Так, значительно увеличилась дистанция ходьбы, хотя этот показатель не имел статистической достоверности (рис. 2).

Показана более высокая эффективность прегабалина по сравнению с другими препаратами, применяемыми в лечении НБС, обусловленного заболеванием позвоночника. Прегабалин назначали в дозе 150 мг/сут, затем ежедневно дозу повышали до 300 и 600 мг/сут. Спустя 3 нед лечения выявлено достоверное уменьшение выраженности боли в группе прегабалина по сравнению с пациентами, получавшими amitriptilin ($p = 0,003$), габапентин ($p = 0,042$) и плацебо ($p = 0,024$). При этом отмечено значительное снижение доз вводимых анальге-

тиков на фоне приема прегабалина (Baron R. et al., 2010). Уменьшение выраженности боли более чем в 2 раза отмечали у 63 % пациентов, получавших монотерапию прегабалином, и у 56 %, применявших прегабалин как дополнение к традиционной терапии, включавшей НПВП, транквилизаторы, ами-триптилин и фентанил. У пациентов отмечено улучшение качества жизни, включая самообслуживание и повседневную активность, снижение выраженности проявлений тревожно-депрессивных расстройств, ассоциированных с болевым синдромом (Gore M. et al., 2007) (рис. 3 и 4).

Эффективная доза препарата при НБС, вызванном патологией позвоночника, зависит от ряда факторов. Но в рандомизированных клинических исследованиях установлена эффективная и безопасная терапевтическая доза 160-600 мг/сут (Taguchi T. et al., 2015). При этом в исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики, продемонстрирована высокая анальгезирующая активность прегабалина и в более низких суточных дозах (Gore M. et al., 2007). Так, при пояснично-крестцовой и шейной радикулопатии эффективная доза составляла 190 мг. Как правило, стартовая суточная доза составляет 150 мг (по 75 мг 2 раза в сутки, утром и вечером). Через 3-7 дней от старта осуществляется переход на оптимальную суточную дозу 300 мг (по 150 мг 2 раза в сутки); при необходимости через 10-14 дней возможно повышение дозы прегабалина до максимальной – 600 мг/сут (по 300 мг 2 раза в сутки) (Eccleston C. et al., 2015).

Список литературы

1. Воробьева О. (2014) Консервативное лечение пояснично-крестцовой радикулярной боли. Врач, 9: 8–11.
2. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. (2013) Биопсихосоциокультурная модель и хроническая боль. Современ. тер. псих. неврол., 1: 30–36.
3. Крыжановский Г.Н. (2001) Центральные патофизиологические механизмы патологической боли. Науч.-практ. конф. С междунар. участием «Клинические и теоретические аспекты боли». Москва, 14 с.
4. Andre V., Rigoulot M.A., Koning E. (2003) Long-term pregabalin treatment protects basal cortices and delays the occurrence of spontaneous seizures in the lithium-pilocarpine model in the rat. Epilepsia, 44: 893–903.
5. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. (2010) European Federation of Neurological Societies: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur. J. Neurol., 17: e1113–e1188.
6. Attal N., Cruccu G., Haanpa M. et al. (2006) EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur. J. Neurol., 13: 1153–1169.

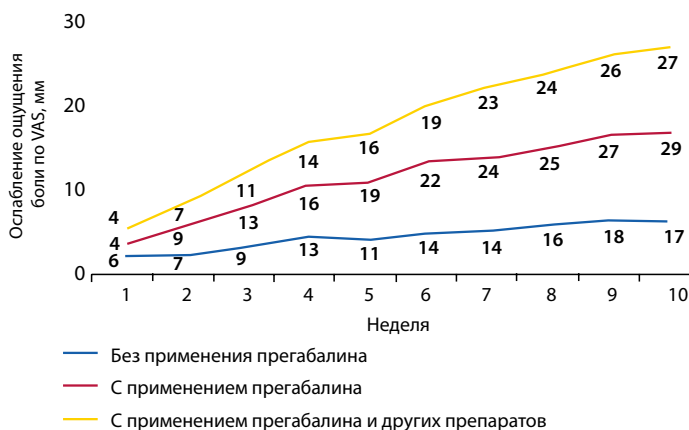


Рисунок 3. Улучшение качества жизни

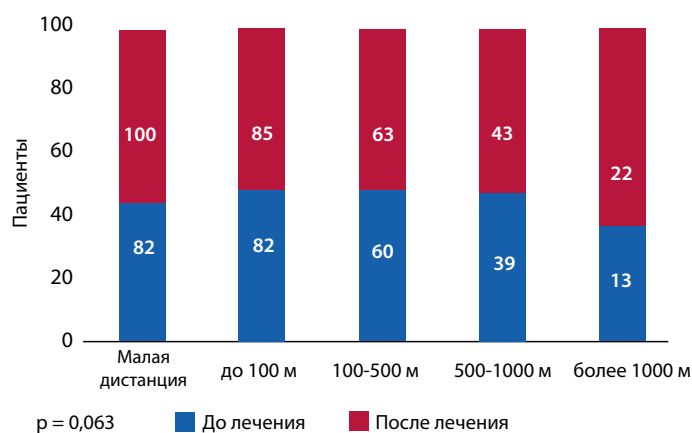


Рисунок 4. Увеличение дистанции ходьбы

Заключение

Имеющиеся в настоящее время доказательства высокой эффективности прегабалина для лечения НБС как в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами позволяют применять его в качестве препарата выбора или средства первой линии, в том числе при радикулопатии. Комбинация прегабалина с другими препаратами, в частности НПВП, способствует более эффективному купированию болевого синдрома, уменьшает выражен-

ность тревожно-депрессивных расстройств, а также способствует улучшению качества жизни пациентов с радикулопатией.

Естественным является вопрос наличия препарата в аптечной сети, приемлемая для украинского потребителя цена и высокое качество. Одним из представителей прегабалина на рынке Украины является препарат швейцарского производства Неогабин*, соответствующий всем международным стандартам качества, предъявляемым к лекарственным средствам.

* в Республике Казахстан препарат Неогабин представлен под торговым названием Прегабин (www.Ndda.kz)



ПЕРВАЯ ЛИНИЯ В ТЕРАПИИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

- Для лечения нейропатической боли при повреждении периферической и центральной нервной системы¹
- Доказанная биэквивалентность оригинальному прегабалину²



Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного средства. Торговое название: Прегабин. Международное непатентованное название: Прегабалин. Состав. 1 капсула содержит 75 мг или 150 мг прегабалина. Показания к применению. Для лечения нейропатической боли у взрослых при повреждении периферической и центральной нервной системы. Как дозволительную терапию параллельно с другими средствами симптоматической терапии. Для лечения генерализованного тремора. Дозировка. Способ применения и дозы. Препарат назначают в дозе от 150 до 600 мг в сутки, разделенной на 2 или 3 приема. Препарат можно применять независимо от приема пищи. Данное лекарственное средство предназначено исключительно для перорального применения. Начальная доза прегабалина составляет 150 мг в сутки, разделенная на 2 или 3 приема. В зависимости от индивидуальной реакции пациента и переносимости препарата дозу можно повысить через 3-7 дней до 300 мг в сутки и, если необходимо, повысить до максимальной дозы 600 мг в сутки еще через 7 дней. Отмена препарата. Если прегабин следует отменить, рекомендуется постепенно прекращать прием препарата на протяжении, по меньшей мере, 1 недели. Пациенты с нарушенной функцией почек. Уменьшение дозы у пациентов с нарушенной функцией почек необходимо проводить индивидуально, согласно показанию клиренса креатинина (ККр). Прегабин эффективно выводится из плазмы крови с помощью гемодиализа (50% препарата в течение 4 часов). Для пациентов, которым проводят диализ, в течение дозу прегабалина необходимо откорректировать соответствующим образом. Для пациентов с нарушением функции печени. Дальнейших исследований, сразу после каждой 4-часовой процедуры диализа, необходимо применять допустимую дозу препарата. Пациенты с нарушенной функцией печени. Нет необходимости для пациентов с нарушенной функцией печени. Применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет). Для пациентов пожилого возраста может быть необходимо снизить дозу прегабалина по причине сниженной функции почек. Побочные действия. Наиболее частыми проявлениями побочных реакций были головная боль и сонливость. Известно, что побочные реакции обычно были легкой или умеренной степени. Перечисленные побочные реакции также могут быть связаны с основным заболеванием и/или отсутствием препарата. Существуют данные, что во время лечения нейропатической боли центрального происхождения, вызванной повреждением спинного мозга, увеличивалась частота побочных реакций в целом, частота побочных реакций со стороны ЦНС и особенно сонливость (см. раздел «Общие указания»). Инфекции: ангина; частые – кандидоз; со стороны кроветворной системы и лимфатической системы: лейкопения; со стороны иммунной системы: частые – повышенная чувствительность, редкие – анафилактический шок, аллергическая реакция, анафилактическая реакция. Нарушение обмена веществ и метаболизма: частые – увеличение аппетита; нечастые – анорексия, галлюцинации. Со стороны пищеварительной системы: частые – тошнота, диарея, запор, диспепсия, боль в животе, метеоризм, гастроинтестинальные расстройства, боль в спине, боль в конечностях, спазмы языка в области шеи; со стороны мочеполовой системы: частые – дисурия, недержание мочи, абдоминальный спазм, гематурия, образование камней в почках, нефрит; со стороны репродуктивной системы и молочных желез: частые – эректильная дисфункция, импотенция. Общие расстройства: частые – периферический отек, отеки, нарушения походки, падение, ощущение онемения, необычные ощущения, повышенная усталость. Лабораторные показатели: частые – увеличение массы тела. После прекращения краткосрочного и долгосрочного лечения прегабалином, у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Связанные с отменой реакции: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, приливочный синдром, судороги, нервозность, депрессия, боль, потливость и головокружение. Дети. Известно, что профиль безопасности прегабалина был подобным к профилю безопасности у взрослых. Противопоказания. - гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; - детский и подростковый возраст до 18 лет; - женщины в период беременности и лактации. Лекарственные взаимодействия. Поскольку прегабин преимущественно экскретируется в неизменном состоянии с мочой, вызывает незначительный метаболизм в организме человека (менее 2% дозы выводится с мочой в виде метаболитов), не влияет на метаболизм других препаратов и не связывается с белками крови, то маловероятно, что прегабин может вызвать фармакокинетическое взаимодействие или быть объектом подобного взаимодействия. Лекарственные средства, которые влияют на ЦНС. Прегабин может потенцировать эффект этанола и седативных средств. Взаимодействие с другими препаратами. Специальные исследования фармакодинамических взаимодействий при участии пациентов пожилого возраста не проводились. Общие указания. Дети. Безопасность и эффективность применения прегабалина детям в возрасте до 18 лет не установлены. Опираться на существующие данные невозможно предоставить никаких рекомендаций относительно применения этой категории пациентов. Применение в период беременности и при кормлении грудью. Безопасность. Потому прегабин не следует применять в период беременности, за исключением отдельных случаев, когда польза для матери является очевидной превышает возможный риск для плода. Перед применением. Известно, что небольшие количества прегабалина были обнаружены в молоке женщин, которые кормят грудью. Поэтому кормление грудью в период лечения прегабалином не рекомендуется. Условия отпуска из аптек. По рецепту. Производитель: Держатьелетекстерноуудостверенен. 900 «ФармаСтарт», Украина, г. Киев, бул. И. Пелеха, 8.

1. Инструкция, утвержденная в РК по препарату Прегабин. 2. Клиническое исследование по оценке биэквивалентности лекарственных препаратов. Код исследования: PRG-FS. Заключительный отчет, 2014, стр. 8.

Адрес организации, принимающей претензии по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за постмаркетинговое наблюдение за безопасностью лекарственного средства на территории Республики Казахстан: ТОО «Ацино Каз», Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, офисный центр «Экспо-Сити», Корпус 15/3В. Телефон: 8 (717-2) 66-92-78, Факс: 8 (717-2) 66-92-78. Контактное лицо: Цой Л.С. E-mail: lyubov.tsoy@acino.swiss

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

7. Attal N., Fermanian C., Fermanian J. et al. (2008) Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain*, 138(2): 343–353.
8. Attal N., Lanteri-Minet M., Laurent B. et al. (2011) The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain*, 152: 2836–2843.
9. Baron R., Freynhagen R., Tölle T.R. et al. (2010) The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain*, 150(3): 420–427 (doi: 10.1016/j.pain.2010.04.013).
10. Berger A., Dukes E.M., Oster G. (2004) Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J. Pain*, 5: 143–149.
11. Centre for Clinical Practice at NICE (UK) (2010) Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK).
12. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D. et al. (2017) Neuropathic pain. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 3: 17002.
13. Eccleston C., Hearn L., Williams A.C. (2015) Psychological therapies for the management of chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10: CD011259.
14. Field M.J., Li Z., Schwarz J.B. (2007) Ca²⁺ channel alpha₂-delta ligands for the treatment of neuropathic pain. *J. Med Chem.*, 50(11): 2569–2575.
15. Finnerup N.B., Haroutounian S., Kamerman P. et al. (2016) Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157(8): 1599–1606.
16. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J. et al. (2005) Algorithm for neuropathic pain treatment — an evidence based proposal *Pain*, 118(3): 289–305.
17. Freynhagen R., Baron R. (2009) The evaluation of neuropathic components in low back pain *Curr. Pain Headache Rep.*, 13(3): 185–190.
18. Freynhagen R., Baron R., Tölle T. et al. (2006) Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT) *Curr. Med. Res. Opin.*, 22: 529–537.
19. Freynhagen R., Strojek K., Griesing T. et al. (2005) Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of fable- and fixed-dose regimens. *Pain*, 115(3): 254–263.
20. Gore M., Dukes E., Rowbotham D.J. et al. (2007) Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in general practice settings. *Eur. J. Pain*, 11(6): 652–664.
21. Hurley R.W., Chatterjea D., Rose F.M. et al. (2002) Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology*, 97: 1263–1273.
22. Johnson E.W., Fletcher F.R. (1981) Lumbosacral radiculopathy: review of 100 consecutive cases. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 62(7): 321–323.
23. Knight T., Schaefer C., Chandran A. et al. (2013) Health-resource use and costs associated with fibromyalgia in France, Germany, and the United States. *Clinicoecon. Outcomes Res.*, 5: 171–180.
24. Martinez V., Attal N., Bouhassira D. et al. (2010) Chronic neuropathic pain: diagnosis, evaluation and treatment in outpatient services. Guidelines for clinical practice of the French Society for the Study and Treatment of Pain. *Douleur analg.*, 23: 51–66.
25. Martinez V., Attal N., Vanzo B. et al. (2014) Adherence of French GPs to chronic neuropathic pain clinical guidelines: results of a cross-sectional, randomized, «e» case-vignette survey. *PLoS One*, 9(4): e93855.
26. Moulin D.E., Clark A.J., Gilron I. et al. (2007) Pharmacological management of chronic neuropathic pain-consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res. Manag.*, 12(1): 13–21.
27. Orita S., Yamashita M., Eguchi Y. et al. (2016) Pregabalin for Refractory Radicular Leg Pain due to Lumbar Spinal Stenosis: A Preliminary Prospective Study. *Pain Res. Manag.* (<https://www.hindawi.com/journals/prm/2016/5079675/>).
28. Pérez C., Navarro A., Saldaña M.T. et al. (2013) Clinical and resource utilization patterns in patients with refractory neuropathic pain prescribed pregabalin for the first time in routine medical practice in primary care settings in Spain. *Pain Med.*, 14(12): 1954–1963.
29. Radat F., Margot-Duclot A., Attal N. (2013) Psychiatric co-morbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: a multicentre cohort study. *Eur. J. Pain*, 17(10): 1547–1557.
30. Taguchi T., Igarashi A., Watt S. et al. (2015) Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non-interventional study in Japan. *J. Pain Res.*, 8: 487–497.
31. Tesfaye S., Boulton A.J., Dickenson A.H. et al. (2013) Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care*, 36: 2456–2465.
32. Tölle T., Dukes E., Sadosky A. et al. (2006) Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Pract.*, 6(3): 153–160.
33. Toth C. (2014) Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther. Adv. Drug Saf.*, 5(1):38–56.
34. Woolf C.J., Bennett G.J., Doherty M. et al. (1998) Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain*, 77(3): 227–229.
35. Yamashita T., Takahashi K., Yonenobu K. et al. (2014) Prevalence of neuropathic pain in cases with chronic pain related to spinal disorders. *J. Orthop. Scien.*, 19(1): 15–21.
36. Yarnitsky D. (2015) Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain*, 156: S24–S31.

Впервые опубликовано: «Украинский медицинский журнал», 1(1) (129) – I/II 2019. www.umj.com.ua

Неврологическая клиническая патология, ассоциированная с COVID-19



А.И. Федин

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

В декабре 2019 года многие необъяснимые случаи пневмонии произошли в Ухане (Китай) и быстро распространились в другие части Китая, а затем в Европу, Америку и Азию. Подтверждено, что эта вспышка вызвана новым коронавирусом (CoV) [1]. Сообщалось, что новый CoV имел симптомы, напоминающие симптомы тяжелого острого респираторного синдрома CoV (SARS-CoV) в 2003 году [2]. Оба имели один и тот же рецептор, ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) [3]. Таким образом, этот вирус был назван SARS-CoV-2, а в феврале 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала болезнь коронавирусом 2019 года (COVID-19) [4].

В мире в апреле 2020 г. зарегистрировано более 3 млн. подтвержденных случаев COVID-19 и более 210 тыс. случаев смерти. При математическом прогнозе эпидемиологической ситуации распространения инфекции COVID-19 в различных странах, проведенном Коронавирусным исследовательским центром университета Джона Хопкинса (США), в России пик заболеваемости придется на первую декаду мая, отмена режима самоизоляции – между 4-й неделей июня и 4-й неделей июля 2020 г. (рис. 1) [5].

SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, который может передаваться от человека к человеку [6, 7]. Летучие мыши были определены в качестве основного резервуара коронавируса в Китае [8, 9]. SARS-CoV-2 примерно на 50 % генетически идентичен MERS-CoV и примерно на 79 % идентичен SARS-CoV, к которому он имеет сходную структуру рецептор-связывающего домена [10].

Пациенты, инфицированные вирусом, могут быть либо бессимптомными, либо иметь легкие или тяжелые клинические симптомы, такие как пневмония, дыхательная недостаточность и смерть [11]. Наиболее показательны при тяжелом течении новой коронавирусной болезни результаты РКТ-исследования легких: множественные очаговые тени и интерстициальные изменения происходят на ранних стадиях раз-

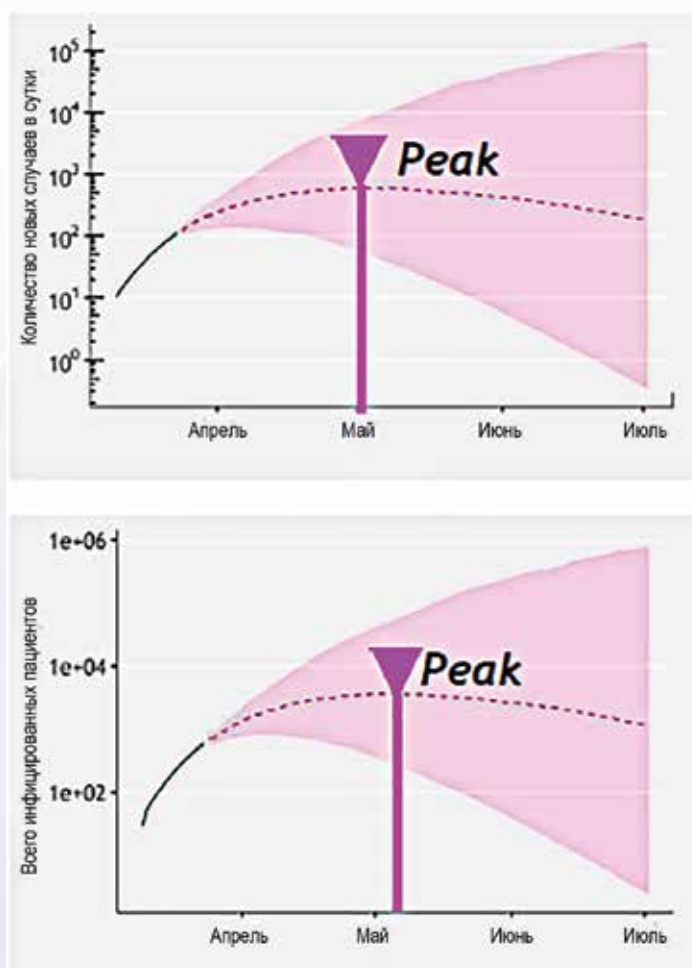


Рисунок 1. Прогноз заболеваемости COVID-19 в России. (Объяснение в тексте)

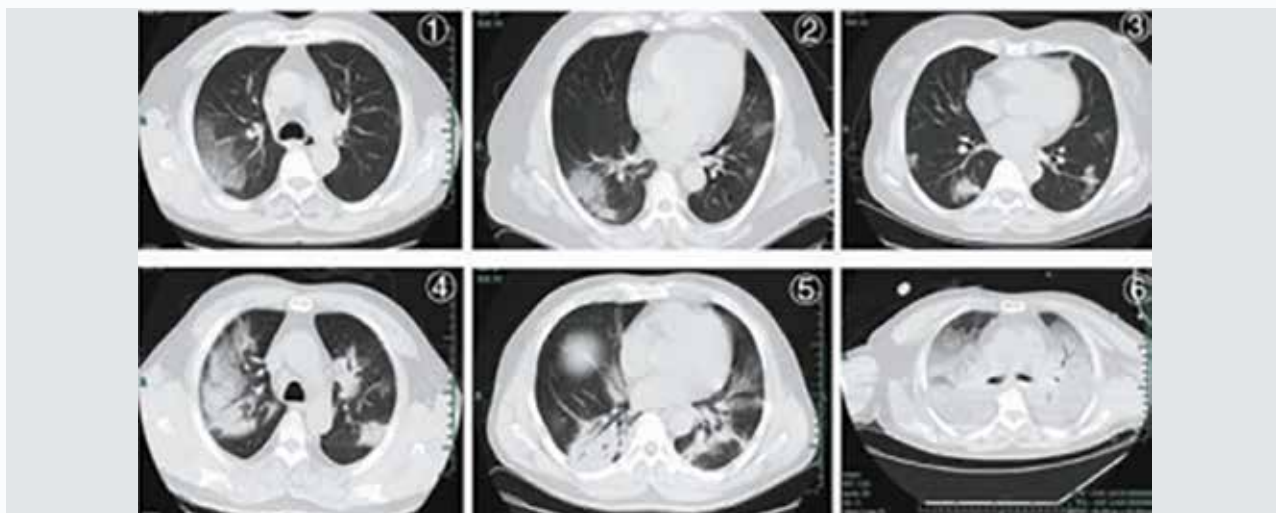


Рисунок 2. Типичные изменения на КТ легких при новой коронавирусной болезни

вития заболевания, в особенности в периферических зонах. Затем в обоих легких появляются множественные уплотнения по типу «матового стекла» и инфильтраты. В особо тяжелых случаях наблюдается легочная консолидация и плевральный выпот (редко) [12].

На рис. 2 приведены наиболее типичные изменения при КТ легких в результате поражения COVID-19.

Установлено, что входными воротами возбудителя являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (ACE2). Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии [13].

Данные литературы о неврологических осложнениях при новой коронавирусной болезни немногочисленны. В публикациях, посвященных неврологическим осложнениям этой болезни, можно выделить 3 категории: проявления со стороны центральной и периферической нервной системы, а также мышечно-скелетной системы.

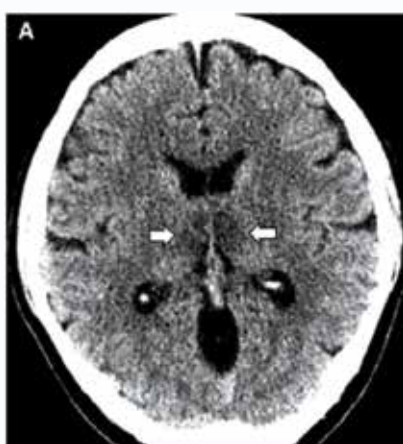


Рисунок 3. РКТ головного мозга без контрастирования у больной с острой некротической энцефалопатией. Цит. Royiadji et al., 2020. (Объяснение в тексте)

Церебральные осложнения «COVID-19»

Клинические проявления, связанные с центральной нервной системой, включают головную боль, головокружение, нарушение сознания, атаксию и судороги [12]. В марте 2020 г. в журнале «Radiology» был описан первый зарегистрированный случай острой некротической геморрагической энцефалопатии, связанной с COVID-19 [14]. В приведенном наблюдении женщина 50 лет, сотрудник авиакомпании, в течение 3-х дней имела повышенную температуру, кашель и изменение психического статуса (подробное описание не приводится). Анализ цепной реакции обратной транскриптазы и полимеразы в режиме реального времени выявил

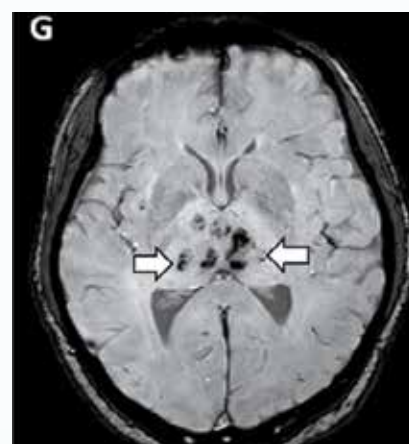


Рисунок 4. МРТ головного мозга у больной с острой некротической энцефалопатией. Цит. Royiadji et al., 2020. (Объяснение в тексте)

коронавирус-2019 (2019-nCoV). В анализе цереброспинальной жидкости через 3 дня рост бактериальной культуры отсутствовал, тесты на вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус ветряной оспы и вирус лихорадки Западного Нила были отрицательными.

На РКТ головного мозга без контрастирования выявлены очаги пониженной плотности в обоих зрительных буграх (рис. 3). Церебральные артериограммы и венограммы были без патологии.

На МРТ головного мозга с контрастированием в режиме T2 FLAIR видны гиперденсивные очаги в медиальных отделах височных долей и зрительных буграх с признаками очаговых кровоизлияний (рис. 4).

Выявленные при нейровизуализации очаговые поражения головного мозга авторы объяснили развитием острой некротической энцефалопатии (ОНЭ). ОНЭ является редким осложнением гриппа и других вирусных инфекций и связана с внутричерепными цитокиновыми «штормами», которые приводят к разрушению гематоэнцефалического барьера, но без прямой вирусной инвазии или параинфекционной демиелинизации [15]. ОНЭ в основном описывается в педиатрической популяции, но встречается и у взрослых. Наиболее характерная особенность визуализации включает симметричные, многоочаговые поражения с обязательным вовлечением зрительного бугра [16]. Другие часто встречающиеся локализации включают ствол мозга, белое вещество головного мозга и мозжечок [16]. Поражения проявляются гиподенсивными изображениями на РКТ и на МРТ – гиперденсивными сигналами на T2 FLAIR с внутренними кровоизлияниями. Очаги могут накапливать контраст [16].

В статье, посвященной неврологическим осложнениям COVID-19 приводится история болезни пациента 74 лет с болезнью Паркинсона, ХОБЛ, который в прошлом перенес кардиоэмболический инсульт, связанный с фибрилляцией предсердий [17]. Госпитализирован по поводу лихорадки, кашля и изменения психического статуса на пероральные антибиотики. Пациент вернулся в отделение неотложной помощи в течение 24 часов с ухудшением симптомов, включая головную боль, лихорадку и кашель. Пациент был в сознании, но вербальный контакт с ним был нарушен, инструкции не выполнял. Параличей конечностей не было. Менингеальные симптомы отсутствовали.

Тест на COVID-19 признан положительным. Рентгенография грудной клетки показала небольшой выпот в правой плевре с двусторонними помутнениями в виде «матового стекла».



Рисунок 5. РКТ головного мозга у пациента с неврологическим осложнением COVID-19. Цит. Filatov et al., 2020

На РКТ выявлялась обширная киста после перенесенного инсульта, в левом полушарии мозга. В правом полушарии в лобно-височной области определялась гиподенсивная зона (рис. 5).

Обозначения: на РКТ в левом полушарии определяется постишемическая киста вследствие ранее перенесенного инфаркта мозга. В правой височной области определяется зона гиподенсивного сигнала (стрелка).

МРТ головного мозга не проводилась. В спинномозговой жидкости изменений не было. Консилиум неврологов объяснил неврологический статус проявлением вирусной энцефалопатии (прим. автора – возможно у пациента развился повторный инфаркт мозга, косвенные признаки которого были на РКТ. Для уточнения диагноза необходима была нейровизуализация с МРТ).

Менингиты и энцефалиты, ассоциированные с COVID-19

В майском номере (2020 г.) журнала «International Journal of Infectious Diseases» опубликован первый случай менингита, ассоциированного с новой коронавирусной болезнью [18].

Пациент 24 лет в конце февраля 2020 г. обратился к врачу с жалобами на слабость, головную боль и лихорадку. Врач предположил раз-

витие гриппа и назначил лантанамивир и антипиретики. На 5-й день заболевания пациент обратился в другую клинику в связи с ухудшением состояния, прошел рентгеновское исследование грудной клетки и анализ крови на наличие коронавирусной инфекции, анализ крови оказался отрицательным. На 9-й день заболевания мужчина был найден в собственном доме лежащим на полу в бессознательном состоянии со следами рвоты. При госпитализации развились генерализованные судороги, продолжавшиеся одну минуту.

В стационаре нарушение сознания пациента было оценено в 6 баллов по шкале комы Глазго. Выявлялся менингеальный синдром. Гемодинамика была стабильной. В анализе крови регистрировался нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, высокий уровень С-реактивного белка. Цереброспинальная жидкость была бесцветной, прозрачной, в ней были обнаружены мононуклеары и полиморфонуклеарные клетки, а методом ПЦР было выявлено наличие РНК SARS-CoV-2. Анализ мазка из носоглотки при этом был отрицательным. В сыворотке крови не были обнаружены антитела типа IgM против вируса простого герпеса 1 типа и вируса ветряной оспы.

РКТ органов грудной клетки показала участки «матового стекла» в правой верхней доле и в обеих нижних долях. РКТ головного мозга острые изменения не выявила. МРТ головного мозга показала гиперденсивные участки по стенке правого бокового желудочка и изменения сигнала в правой медиальной височной доле и гиппокампе (рис. 6), что предполагало возможность развития COVID-19-ассоциированного менингита и энцефалита.

Инсульты при новой коронавирусной болезни

Опубликован ретроспективный обсервационный анализ пациентов с COVID-19, поступивших в «Union Hospital» (г. Ухань, Китай) с 16 января 2020 года по 29 февра-

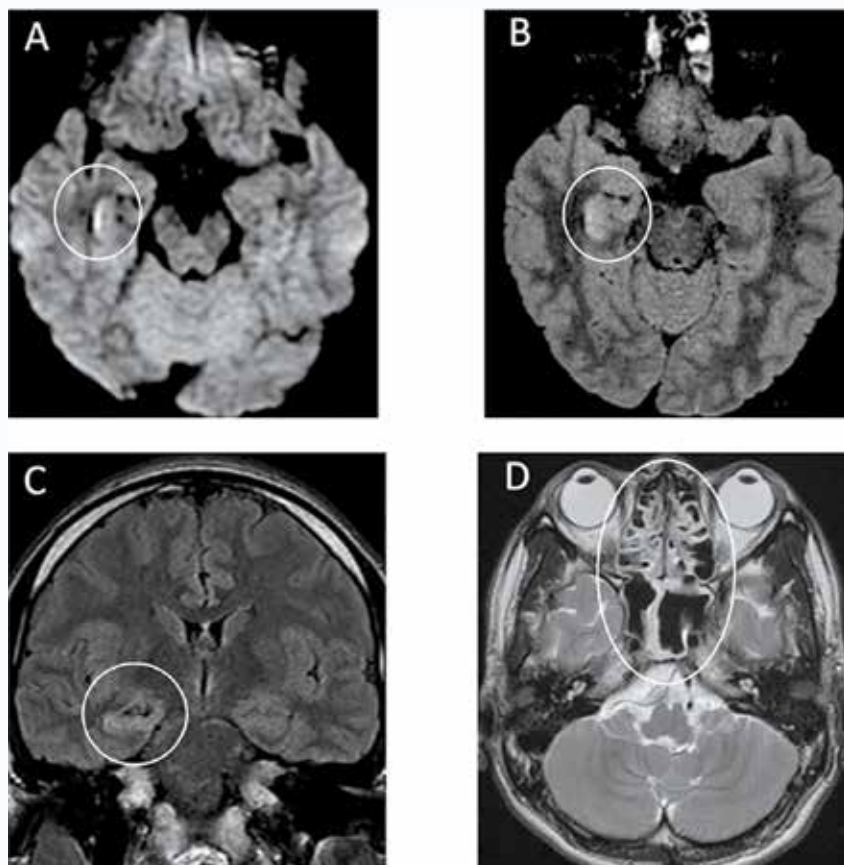


Рисунок 6. МРТ головного мозга пациента с менигоэнцефалитом вследствие COVID-19. Цит. Moriquchi et al., 2020

Обозначения:

А. Диффузно-взвешенные изображения демонстрируют гиперинтенсивность по стенке нижнего рога правого бокового желудочка.

В, С. МРТ, изображения в режиме FLAIR показывают изменения гиперинтенсивного сигнала в правой височной доле и гиппокампе с легкой гиппокампальной атрофией. Эти находки указывают на правый боковой энцефалит и в основном в правом мезиальном отделе височной доли и в гиппокампе.

Д. МРТ T2-взвешенные изображения показывают пан-параназальный синусит.

ля 2020 года [19]. Из 221 пациента с COVID-19 у 11 (5 %) развился острый ишемический инсульт, у 1 (0,5 %) – тромбоз венозного синуса головного мозга и у 1 (0,5 %) – кровоизлияние в мозг. Пациенты с инсультом и COVID-19 были значительно старше, чем больные с тяжелым COVID-19 без инсульта (соответственно $71,6 \pm 15,7$ лет по сравнению с $52,1 \pm 15,3$ годами; $p < 0,05$). Все больные с инсультом имели сердечно-сосудистые факторы риска, включая гипертонию, диабет и анамнез цереброваскулярных заболеваний ($p < 0,05$). Сравнение двух групп также показало, что больные с инсультом в анализах крови имели более выраженный воспалитель-

ный ответ (С-реактивный белок в среднем равнялся соответственно 51,1 [дисперсия от 1,3 до 127,9] против 12,1 [дисперсия от 0,1 до 212,0] мг/л, $p < 0,01$). У больных с инсультом более выраженной была гиперкоагуляция крови: D-димер (6,9 [дисперсия 0,3-20,0] против 0,5 [дисперсия 0,1-20,0] мг/л, $p < 0,001$). По состоянию на 29 февраля 2020 года 5 пациентов (38 %) с инсультом умерли.

В апреле 2020 г. в Нью-Йорке были опубликованы сведения о 5 больных с инсультом в крупной мозговой артерии в молодом возрасте [20]. У всех больных диагностирован тяжелый острый респираторный синдром коронавирусной инфекции COVID-19.

У ранее здоровой 33-летней женщины в течение недели были кашель, головная боль, затем у нее развились прогрессирующая, в течение 28 часов, дизартрия с онемением и слабостью в левой руке и левой ноге. При поступлении в больницу инсульт по шкале NIHSS составил 19 баллов. РКТ и РКТ-ангиография выявили ограниченный инфаркт в системе правой средней мозговой артерии с частично окклюзионным тромбом в правой общей сонной артерии в области ее бифуркации. При РКТ легких были обнаружены пятнистые помутнения в виде «матового стекла» в верхушках легких с двух сторон. Тест на вирус COVID-19 был положительным. Была начата антиагрегантная, а потом антикоагулянтная терапия. Эхокардиография и МР-ангиография экстра- и интрацеребральных артерий не выявил источник эмболии. Повторная РКТ-ангиография на 10-й день показала полное разрешение тромба, и пациентка была направлена в реабилитационный центр.

В течение двухнедельного периода с 23 марта по 7 апреля 2020 года в медицинском центре в Нью-Йорке было 5 пациентов (включая вышеупомянутого пациента) с симптомами ишемического инсульта вследствие закупорки большой артерии, которые были моложе 50 лет. Все 5 пациентов дали положительный результат на «Covid-19». Для сравнения: каждые 2 недели в течение предыдущих 12 месяцев служба этого центра лечила в среднем 0,73 пациента моложе 50 лет с инсультом в системе большой артерии головного мозга. При поступлении у 5 пациентов средний балл по шкале NIHSS составил 17, что соответствует тяжелому инсульту.

Обсуждая приведенные наблюдения, необходимо отметить, что у всех больных инсульт развился на фоне новой коронавирусной болезни. Вместе с тем, этиология инсульта полностью выяснена не была – не проводилось обследование на гемофилию, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемию, васкулиты, эти синдромы

и болезни являются наиболее частыми причинами инсульта в молодом возрасте. У первой больной причиной частичного тромба в бифуркации общей сонной артерии возможна была ее диссекция, поскольку отмечался его ранний, на 10-й день, регресс. Вирусная агрессия, возможно, спровоцировала имевшееся системное заболевание.

Острые заболевания периферической нервной системы при COVID-19

Аносмия. Поствирусная аносмия является одной из основных причин потери обоняния у взрослых, на нее приходится до 40 % общих случаев аносмии. Известны более 200 различных вирусов, вызывающих инфекции верхних дыхательных путей, что может быть причиной потери обоняния. Аносмия при предыдущих эпидемиях коронавирусами выявлялась в 10-15 % случаев [22,23]. Поэтому нужны исследования, подтверждающие гипотезу, что новый вирус SARS-CoV-2 также будет вызывать аносмию у инфицированных пациентов [23].

Действительно, потеря обоняния и вкуса может быть одним из симптомов новой коронавирусной инфекции. В Китае, Южной Корее и Италии примерно треть пациентов, у которых тест на COVID-19 оказался положительным, сообщали о потере обоняния. В Германии на ухудшение обоняния жаловались двое из трех зараженных новым коронавирусом [24].

В апреле 2020 г. опубликованы результаты Европейского мультицентрового отоларингологического исследования, изучавшего обонятельные и вкусовые дисфункции при легких и умеренных формах коронавирусной болезни COVID-19 [25]. В 12 Европейских госпиталях в это исследование было включено 417 пациентов с легкой и средней степенью тяжести поражения COVID-19. Наиболее распространенными общими симптомами были кашель, миалгия и потеря аппетита. Боль и заложенность носа были наиболее частыми

оториноларингологическими симптомами. Соответственно 85,6 % и 88,0 % пациентов двух клинических форм сообщили об обонятельных и вкусовых дисфункциях. Статистический анализ выявил значительную связь между лихорадкой и аносмией ($p = 0,014$). Обонятельная дисфункция появилась раньше других симптомов в 11,8 % случаев. Раннее восстановление обонятельной дисфункции отмечено у 44,0%. 72,6% пациентов восстановили обонятельную функцию в течение первых 8 дней после разрешения заболевания.

342 пациента (88,8 %) сообщили о вкусовых расстройствах, которые характеризовались нарушением следующих четырех вкусовых качеств: соленое, сладкое, горькое и кислое. Наблюдалась значительная положительная связь между обонятельными и вкусовыми дисфункциями ($p < 0,001$). Женщины были значительно более подвержены обонятельной и вкусовой дисфункции, чем мужчины ($p = 0,001$).

Причиной развития аносмии в случае вирусной инфекции принято считать застойные явления в слизистой оболочке полости носа, ведущие к обструкции носовых ходов и временной потере чувствительности. В 2007 г. коронавирус был обнаружен в выделениях из носа у пациентов с обонятельной дисфункцией [26]. Вместе с тем, в этом исследовании продемонстрировано, что у части пациентов обоняние не восстанавливалось. В Европейском мультицентровом исследовании обнаружено, что у 18,2 % пациентов гипосмия и аносмия при COVID-19 была без заложенности носа или ринореи [25]. В соответствии с этим высказано предположение, что воспаление слизистой носа не является единственным этиологическим фактором, лежащим в основе обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции. К инфицированию головного мозга SARS-CoV на ранние или поздние фазы инфекции может привести распространение COVID-19 через решетчатую кость на обонятельные тракты.

В апреле 2020 г. в журнале «Academic Radiology» был представлен случай изолированной аносмии у пациента 27 лет с новой коронавирусной инфекцией, подтвержденной методом ПЦР. Сообщается, что на МРТ обонятельных областей данного пациента интенсивность сигнала была нормальной, отсутствовали признаки застоя в носовых раковинах. Это говорит об отсутствии анатомических изменений в слизистой носа, которые мог бы вызывать вирус SARS-CoV-2, и, следовательно, нарушения обоняния возможно были обусловлены нейротропным вирусным поражением самой обонятельной системы [27].

С биомолекулярной точки зрения коронавирусы могут инфицировать периферические нейроны, используя клеточный механизм активного транспорта в центральную нервную систему [28]. В эксперименте было показано, что SARS-CoV может проникать в мозг через обонятельную луковицу и быстро распространяться через ее связи первого или второго порядка в грушевидную и инфраламбическую кору, базальные ганглии (вентральный паллидум и боковое преоптическое ядро) и дорзальный шов среднего мозга. Другие области мозга, такие как паратениальные ядра зрительного бугра, паравентрикулярные ядра гипоталамуса и миндалевидный комплекс в эксперименте поражаются в меньшей степени [29].

Синдром Гийена-Барре. В апреле 2020 г. в журнале «Lancet» был описан первый случай синдрома Гийена-Барре, ассоциированного с COVID-19 [30]. Приведена история болезни 61-летней женщины, обратившейся к врачу с жалобами на остро возникшую слабость в обеих ногах. Она вернулась из Уханя в конце января, но отрицала развитие у нее таких симптомов, как лихорадка, кашель, боль в груди и диарея. Функциональные показатели работы ее дыхательной системы были в норме, аускультация легких не выявила патологических признаков. Невро-

логическое обследование показало симметричную слабость (4/5 баллов по шкале оценки мышечной силы «Medical Research Council grade») и арефлексию в нижних конечностях. Симптомы прогрессировали: через три дня сила мышц составляла 4/5 для рук и 3/5 для ног. В дистальных отделах конечностей начала снижаться болевая и тактильная чувствительность. Исследование цереброспинальной жидкости на четвертый день после обращения показало нормальное количество клеточных элементов и высокий уровень белка. Проведенная на 5-й день ЭНМГ показала задержку проводимости в дистальных отделах верхних и нижних конечностей и отсутствие F-волн, что свидетельствовало о наличии демиелинизирующей полиневропатии. Женщине был поставлен диагноз: синдром Гийена-Барре.

На 8-й день у пациентки развились сухой кашель и лихорадка. РКТ органов грудной клетки показала участки «матового стекла» в обоих легких. В мазках слизи из полости носа методом ПЦР была обнаружена РНК SARS-CoV-2. После проведенного курса лечения лопинавиром и ритонавиром состояние пациентки улучшилось. На 30-й день с момента обращения восстановилась нормальная мышечная сила в руках и ногах, появились сухожильные рефлексы. У родственников, контактировавших с больной новой коронавирусной инфекцией, неврологических симптомов отмечено не было.

Авторы предполагают, что развитие синдрома Гийена-Барре у данной пациентки связано с заражением COVID-19. Но в этом наблюдении обращает внимание, что клинические, лабораторные и рентгенологические признаки заражения COVID-19 появились спустя 8 дней после клинических симптомов полиневропатии. Не исключено в данном случае внутрибольничное заражение вирусом, а первичная этиология полиневропатии была не связана с вирусом COVID-19.

В апреле 2020 г. в журнале «Neurology» было опубликовано сообщение о двух пациентах, инфицированных SARS-CoV-2, с полиневропатией и синдромом Миллера Фишера [31].

У первого пациента аускультация легких и сердца, и обследование брюшной полости были без патологии. При неврологическом обследовании реакция зрачков на свет сохранена, зрачки симметричны. Птоза не было. Выявлялись расходящееся косоглазие правого глазного яблока, ограничения его движений внутрь и вниз, нистагм левого глазного яблока при взгляде влево. Эти результаты соответствовали правому межъядерному офтальмопарезу и парезу наружных мышц, иннервируемым правым глазодвигательным нервом. Определялись аносмия и агеизия.

Мышечная сила и мышечный тонус были нормальными во всех конечностях, нарушений чувствительности не было. Определялось отсутствие глубоких сухожильных рефлексов в верхних и нижних конечностях, походка была атактическая с широко расставленными ногами. Координаторные нарушения в верхних и нижних конечностях не выявлялись.

Нейроофтальмологическое исследование патологию не обнаружило. В крови определялись лимфопения (1000 клеток/мкл) и повышенный уровень С-реактивного белка (2,8 мг/дл). Были исследованы антитела к ганглиозидам (GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b и антисульфатидные антитела) в сыворотке крови. Тест был положителен только к антителу GD1b-IgG. Тест мазка на ротоглотку пациента на COVID-19 с помощью анализа обратной транскриптазы-полимеразно-цепной реакции в реальном времени был положительным. При исследовании спинномозговой жидкости ее давление было 110 мм H₂O, в анализе – белок 80 мг/дл, глюкоза 62 мг/дл. Цитоза не было, серологические исследования, в том числе рРТ-ПЦР для COVID-19, были отрицательные. Рентгеногра-

фия и РКТ грудной клетки были в норме.

Больному был назначено внутривенное введение иммуноглобулина 0,4 г/кг в течение 5 дней. Офтальмопарез и атаксия в последующие дни значительно улучшились, он был выписан домой через две недели с полным регрессом неврологических симптомов, за исключением остаточной аносмии и агеизии.

У второго пациента не было классического синдрома Миллера Фишера, но имелась изолированная множественная черепная невропатия, которая самопроизвольно и быстро регрессировала. По данным литературы, существуют неполные формы синдрома Миллера Фишера, в том числе острая атаксическая невропатия, которая может быть диагностирована при отсутствии офтальмоплегии, и острый офтальмопарез, который может возникать при отсутствии атаксии [28]. Возможно, краниальный полиневрит, как у второго пациента, может быть отдельным подтипом, который лежит на стыке между синдромом Миллера Фишера и синдромом Гийена-Барре.

Вслед за этой статьей в следующем номере журнала «Neurology» опубликованы два наблюдения с офтальмопарезом при COVID-19 [29]. В первом случае у 36-летнего мужчины в анамнезе были врожденное косоглазие, левосторонний птоз, диплопия и двусторонняя дистальная парестезия в нижних конечностях. За 4 дня до госпитализации у него были лихорадка, кашель и мышечные боли. При обследовании выявлены левосторонний мидриаз, незначительное опущение левого верхнего века, ограничение движения левого глазного яблока внутрь, что соответствовало частичной невропатии левого глазодвигательного нерва. Было также ограничение движений глазных яблок наружу, связанное с двусторонней невропатией отводящих нервов (рис 8, А). Отмечены гипорефлексия и гипестезия нижних конечностей, атаксия походки. Назальный мазок на ПЦР SARS-

СоV-2 был положительным. МРТ регистрировала гиперинтенсивность сигнала T2-изображения и увеличение размера левого глазодвигательного нерва (рис. 8, B-D).

Рентгенограмма легких была не изменена. На следующий день отмечалось увеличение левостороннего птоза, полное отсутствие горизонтальных движений левого глаза и отсутствие отведения правого глаза кнаружи.

Пациент получал внутривенный иммуноглобулин (2 г/кг в течение трех дней) для лечения предполагаемого синдрома Миллера Фишера и гидроксихлорохин для COVID-19 (600 мг два раза в день в течение одного дня, затем 400 мг ежедневно в течение четырех дней). Глазодвигательные нарушения частично регрессировали через три дня после поступления. Панель ганглиозидных антител была отрицательной.

Сочетание офтальмопареза, парестезии ног и арефлексии в первом случае авторы связывают с острой демиелинизирующей воспалительной полиневропатией (синдром Миллера Фишера). Возникновение неврологических симптомов в течение нескольких дней после начала клинических проявлений вирусной агрессии подтверждает вирусную этиологию полиневропатии.

Во втором случае 71-летняя женщина с артериальной гипертензией в анамнезе за 2 дня до госпитализации после сна обнаружила диплопию и безболезненное ограничение движений правого глаза (рис. 8, E). Заболеванию в течение нескольких дней предшествовали кашель и лихорадка.

Больную госпитализировали в отделение неотложной помощи. В неврологическом статусе очаговая симптоматика, кроме пареза правого отводящего нерва, отсутствовала. При обследовании острота зрения, зрачки и офтальмоскопия были в норме. Рентгенограмма грудной клетки показала двусторонние симптомы «матового стекла» (рис. 8, H). ПЦР в носовой полости для SARS-CoV-2 был по-

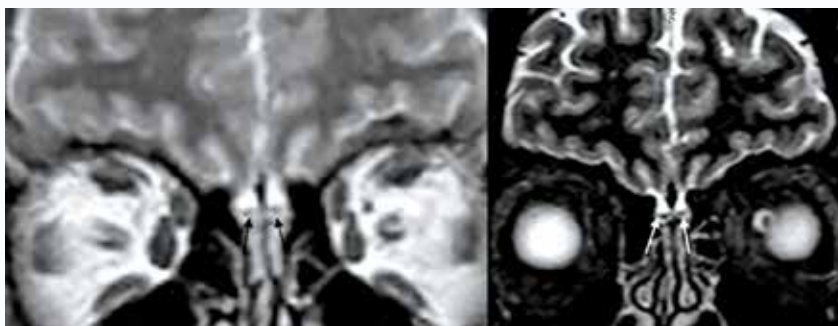


Рисунок 7 (A, B, C, D). Фотографии движения глаз и МРТ больного с двусторонним офтальмопарезом и «COVID-19». Цит. Dinkin et al., 2020. (Объяснение в тексте)

Рисунок 8 (E, F, G, H). Фотографии движения глаз и МРТ больной с правосторонним офтальмопарезом и «COVID-19». Цит. Dinkin et al., 2020. (Объяснение в тексте)

ложительным. При люмбальной пункции давление ликвора было 160 мм H₂O, анализ ликвора без патологии. На МРТ выявлено расширение оболочек зрительных нервов и задних теноновых капсул, являющихся фасциальной оболочкой глазного яблока (рис. 8, F-G).

Для лечения коронавирусной пневмонии больной назначали гидроксихлорохин (в той же дозировке, как указано выше). Офтальмопарез до выписки оставался на прежнем уровне. Через 2 недели после выписки по телефону она сообщила о постепенном улучшении диплопии.

По мнению авторов во втором случае, хотя МРТ-доказательств поражения отводящего нерва не было, увеличение размеров оболочки зрительного нерва вовлеченного глаза может быть связано с локальным лептоменингитом вирусной этиологии. Учитывая факторы риска у больной и безболезненный

характер диплопии, дифференциальный диагноз следует проводить с ишемическим процессом.

Патология мышечно-скелетной системы при COVID-19

Миалгия является одним из самых распространенных первичных симптомов новой коронавирусной болезни. В сообщении ВОЗ на основании анализа 56 тыс. COVID-19 в Китае показано, что мышечная боль как один из первых симптомов заболевания была в 15 % случаев [4]. В проведенном мета-анализе клинических и лабораторных данных при COVID-19, для которого было отобрано 426 публикаций, выявлено, что случаи мышечной боли и усталости выявлены в 36 % (95 % ДИ 18 % -55 %, n = 3778) случаев [34]. Среди госпитализированных в г. Ухань (Китай) 214 зараженных вирусом больных мышечные боли были у 23 (10,7 %)

[35]. Подобный статистический разброс, возможно, объясняется различными сроками наблюдений от начала заболевания и его тяжестью.

По данным литературы, коронавирусные инфекции могут вызывать вирусный миозит. Как показано, до трети пациентов, инфицированных другими коронавирусными инфекциями, проявляются миозитом и повышенным уровнем креатинфосфокиназы [36] и рабдомиолизом [37]. Мышечная слабость, связанная с атрофией мышечных волокон 2 типа, обычно проявляется через 1 неделю у пациентов с тяжелым течением заболевания при постельном режиме [38]. Фактором риска развития критической миопатии является использование недеполяризующих миорелаксантов, блокирующих нервно-мышечную передачу, которые используются при искусственной вентиляции легких у больных с тяжелым острым респираторным синдромом и пневмонией [39].

Особенности и тяжесть поражения мышечно-скелетной системы связаны со степенью дыхательных расстройств, состоянием гемодинамики и нарушением функции ствола головного мозга, а также наличием сопутствующих нервно-мышечных болезней [38]. К ним относятся пациенты с болезнями двигательных нейронов (боковым амиотрофическим склерозом, спинально-мышечной атрофией), наследственными невропатиями с поражением дыхательных мышц, метаболические митохондриальные миопатии, метаболические заболевания (например, болезнь Помпе, при которой имеется слабость дыхательных мышц или кардиомиопатия) [40]. Эти пациенты, инфицированные COVID-19, подвержены повышенному риску развития тяжелой формы ХОБЛ-19 и могут не вернуться к своему предыдущему состоянию [40].

В настоящее время нет прямых доказательств непосредственного поражения мышц при COVID-19. При электронно-микроскопическом исследовании мышц, проведенном у

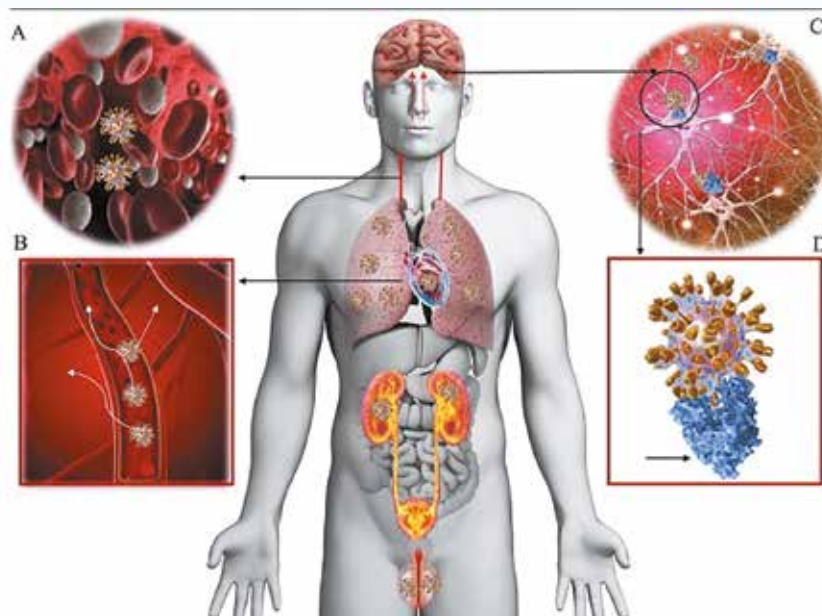


Рисунок 9. Распределение рецепторов ACE2 в тканях человека. Цит. Baig et., 2020

умерших больных с SARS, вирусные частицы в них отсутствовали. Наиболее типичным при патогистологическом исследовании был очаговый некроз миофибрил. На основании этого было предложена гипотеза о иммуноопосредованном повреждении мышечных волокон [41].

Таким образом, поражения центральной и периферической нервной системы, а также мышечно-скелетной системы при заражении COVID-19 полиморфны по клинической симптоматике. При исследовании 214 пациентов с новой коронавирусной болезнью в г. Ухане (Китай) было отмечено, что более 36,4 % из них имели неврологические симптомы, чаще у пациентов с тяжелым течением инфекции [11].

Представляют интерес патогенетические механизмы, которые могут объяснить неврологические нарушения при заражении COVID-19. Как было показано выше, начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (ACE2). Распределение коронавируса в тканях человека и возможный механизм его нейротропизма показаны на рис. 9.

Как представлено на рис. 9, вирусемия (A) распространяет вирус

COVID-19 по всему организму через кровотоки (B). Нейротропизм вируса может возникать посредством циркуляции и / или транскрипционного пути через верхнюю носовую раковину, который позволяет COVID-19 проникать в головной мозг (C) и связываться с рецепторами ACE2 (D, синий цвет). COVID-19 стыкуется с белком рецептора ACE2 с помощью белка-шипа (D, золотые шипы). На рис. 9 показаны легкие, сердце, почки, кишечник, мозг и яички, которые экспрессируют рецепторы ACE2 и являются возможными мишенями для COVID-19 [42]. Белок-шип является основным поверхностным белком, который коронавирус использует для связывания с белком рецептора. После того, как белок-шип связывается с рецептором клетки человека, вирусная мембрана сливается с мембраной клетки человека, позволяя геному вируса проникнуть в клетки человека и начать инфицирование [43].

Наряду с гематогенным распространением коронавируса обсуждаются и другие возможные пути нейроинвазии SARS-CoV-2, в том числе прямая вирусная инвазия головного мозга. Это предположение высказано после того, как группа врачей Пекинской больницы «Дитан» подтвердила наличие SARS-

CoV-2 в спинномозговой жидкости пациентов с COVID-19 путем секвенирования генома [44]. При нейровизуализации показана возможность проникновения коронавируса в обонятельную систему головного мозга, минуя слизистую носа [27].

На рис. 10 показаны возможные механизмы неврологических осложнений после заражения COVID-19 [45]. Как видно на рис. 10, эти механизмы могут быть не связаны или связаны с иммунной системой. При первом варианте вполне понятным является поражение головного мозга при снижении системной гемодинамики и гипоксии, которые развиваются при тяжелом течении острого респираторного дистресс-синдрома и обширной двусторонней пневмонии. Приводится мнение, что развивающаяся при гипоксии дисфункция ствола головного мозга может в свою очередь быть причиной ухудшения функционирования легких и прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома [46]. Вторичные церебральные осложнения могут проявляться при системной эндотелиальной дисфункции вследствие взаимодействия белка шипа вируса SARS-CoV-2 с ACE2 в капиллярном эндотелии. Последующее выделение вирусных частиц из капиллярного эндотелия и повреждение эндотелиальной выстилки также могут способствовать вирусному доступу к мозгу [47]. Несомненное значение имеет нарушение микрогемодинамики, в том числе и церебральной, возникающее при нарушении функции сосудистого эндотелия.

Как отмечалось во многих эпидемиологических исследованиях, особенностью пандемии новой коронавирусной болезни является преобладание в популяции больных старших возрастных групп [4, 5], при этом сообщается об артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваниях и диабете как наиболее частых коморбидных заболеваниях у пациентов с COVID-19 [48]. Общей чертой всех

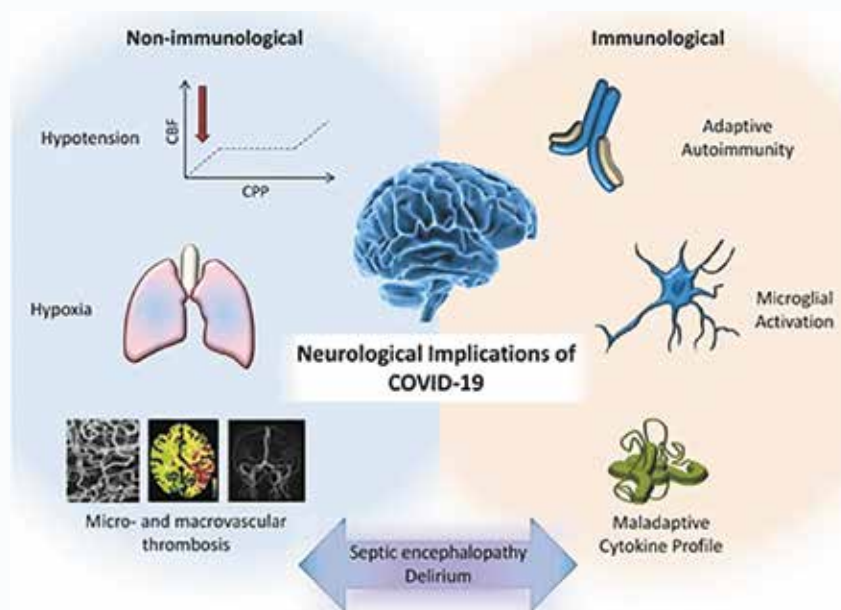


Рисунок 10. Возможные механизмы неврологических осложнений «COVID-19». Цит. Needham., 2020.

этих расстройств является эндотелиальная дисфункция. COVID-19 увеличивает эндотелиальную патологию, что объясняет основные ее системные проявления, включая гиперкоагуляцию и тромботические осложнения [49]. Эти факторы могут быть причиной цереброваскулярных осложнений, в том числе инсультов, особенно у больных с имевшимися ранее сосудистыми факторами риска.

Определяющим для клинических проявлений и течения новой коронавирусной болезни является участие в патологическом процессе иммунной системы (рис. 10). Фундаментальным для разрешения COVID-19 может считаться эффективный иммунный ответ против SARS-CoV-2 [50]. Некоторые исследования выявили значительную взаимосвязь между тяжестью заболевания и уровнем провоспалительных цитокинов и подмножеств иммунных клеток [51, 52]. Предполагается, что во время реакции на SARS-CoV-2 иммунная дисрегуляция и высокий уровень провоспалительных цитокинов, который получил название «цитокиновый шторм», могут быть основными причинами повреждения тканей [50].

Это предположение нашло подтверждение в ряде исследова-

ний. При изучении 48 цитокинов в образцах плазмы 53 случаев заражения COVID-19, среди которых 34 случая были тяжелыми, а остальные – средней степени тяжести, было выявлено, что уровни 14 цитокинов в случае заражения COVID-19 были значительно выше нормы. Уровни цитокинов IP-10, MCP-3 и IL-1ra были значительно выше в тяжелых случаях и тесно связаны с показателями парциального содержания кислорода в артериальной крови, ухудшением течения заболевания и летальным исходом [53].

Заключение

Представленный обзор литературы, посвященный неврологической патологии у больных с COVID-19, показывает, что неврологические осложнения полиморфны по своей симптоматике и тяжести клинических проявлений. Рассматриваются как прямое нейротропное действие вируса, так и вторичные механизмы неврологических осложнений, связанных с системными поражениями. Подчеркивается большая роль гипериммунных реакций и воспаления в патогенезе новой коронавирусной болезни. Несомненное значение имеют предшествующие заболевания с коморбидной патологией.

Список литературы

1. Zhu N. , Zhang D. , Wang W. et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
2. Zhou P. , Yang XL. , Wang XG. , et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273. DOI:10.1038/s41586-020-2012-7.
3. Zhao Y. , Zhao Z. , Wang Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv.* 2020. DOI:10.1101/2020.01.26.919985.
4. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-45. Accessed March 5, 2020. https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid19.pdf?sfvrsn=ed2ba78b_2.
5. John Hopkins University (Coronavirus Resource Center). *Euromonitor. BCG Analysis.* 23 March.2020.
6. Chan, J.F.-W., Yuan, S., Kok, K.-H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet* 2020, 395, 514–523.
7. Xu, X., Chen, P., Wang, J. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 2020, 63, 457–460.
8. Hu B., Zeng L., Yang X. et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.* 2017, 13, e1006698.
9. Li W., Shi Z., Yu M. et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005, 310, 676–679.
10. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020, 395, 565–574.
11. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020.
12. Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Под ред. проф. Тинбо Лян. Пер. с англ. М.2020.
13. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции «COVID-19». Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации. Версия 6. 28.4.2020 г.
14. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020. March. <https://DOI.org/10.1148/radiol.2020201187>.
15. Rossi A. Imaging of acute encephalomyelitis. *Neuroimaging Clinics.* 18 (1):149-161.
16. Wong F., Simon E., Zimmerman R. et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. *AJNR.* 2006; 27 (9): 1919-1923.
17. Filatov A., Sharma P., Hindi F. et al. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 12(3): e7352. DOI:10.7759/cureus.7352.
18. Moriuchi T., Harii N., Goto J. et al. A first of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020. V.94:54-58.
19. Li Y., Wang M., Zhou Y. et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *J. of Stroke.* 2020. April 17 (in press 104881).
20. Young K. COVID-19: Stroke in Young Adults /New Presentation in Kids/ ACS Admissions. *The New England Journal of Medicine.* 2020/ April 28. DOI: 10.1056/NEJMc2009787.
21. Majersik J., Reddy V. Acute neurology during the COVID-19 pandemic: Supporting the front line. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009564.
22. Ceccarelli M., Berretta M., Rullo E. et al. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:2781-2783.
23. Keyhan S., Fallahi R., Cheshmi B. Dysosmia and dysgeusia due the novel 2019 novel Coronavirus: a hypothesis that needs further investigation. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery* 2020;42.
24. Machado C., Gutierrez J. Anosmia and Ageusia as Initial or Unique Symptoms after SARS-COV-2 Virus. Preprints. Posted: 16 April 2020. DOI: 10.20944/preprints202004.0272.v1.
25. Lechien J., Chiesa-Estomba C., De Stati D. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur.Arch. Otorhinolaryngol.* 2020. Apr. 6. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1.
26. Suzuki M., Saito K., Min WP. et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope.* 2007;117(2):272–277. DOI: 10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e.
27. Galougahi M., Ghorbani J., Bakhshayeshkaram M. et al. Olfactory Bulb Magnetic Resonance Imaging in SARS-CoV-2-Induced Anosmia: The First Report. *Acad.Radiol.* 2020. Apr 11. DOI: 10.1016/j.acra.2020.04.002.
28. Koyuncu O., Hogue I., Enquist L. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe.* 2013;13(4):379–393. DOI: 10.1016/j.chom.2013.03.010.
29. Netland J., Meyerholz D., Moore S. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *J. of Virology.* Aug. 2008:7264-7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08.
30. Zhao H., Shen D., Zhou H. et al. Guillen-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet.* 2020/ V.19. N.5:383-384.

31. Gutierrez C., Mendez A., Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020. April 17. DOI: .org/10.1212/WNL.00000000000009619.
32. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes-new diagnostic classification. *Nature reviews Neurology* 2014;10:537- 544.
33. Dinkin M., Gao V., Kahan J. et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*, 2020. May 1 (in press). DOI: 10.1212/WNL.00000000000009700.
34. Junior I., Nascimento B., Cacic N. et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Mar 30;9(4). DOI: 10.3390/jcm9040941.
35. Mao J., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. April 10, 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
36. Fan CK., Yieh KM., Peng MY. et al. Clinical and laboratory features in the early stage of severe acute respiratory syndrome. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:45-53.
37. Chen LL., Hsu CW., Tian YC. et al. Rhabdomyolysis associated with acute renal failure in patients with severe acute respiratory syndrome. *Int J Clin Pract* 2005;59: 1162-1166.
38. Guidon A., Amato A. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*. 2020. 94:1-11. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009566.
39. Torbic H., Duggal A. Neuromuscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2019;49:179-184.
40. Association of British Neurologists. Association of British Neurologists guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Published March 22, 2020. Available at: <https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC4DDB-A684-116E03BFE634/ABN.Neurology.COVID-19.Guidance.22.3.20.pdf>. Accessed on April 9, 2020.
41. Leung TW., Wong KS., To KE. et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: a postmortem case series. *Arch Neurol*. 2005 Jul;62(7):1113-7.
42. Baig AM., Khaleeq A., Ali U. et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1;11(7):995-998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
43. Saplakoglu Y. Coronavirus 'spike' protein just mapped, leading way to vaccine. *Live Science*. February 19, 2020.
44. Guo Y., Cao Q., Hong Z. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*. 2020, 7:11. 10.1186/s40779-020-00240-0.
45. Needham E., Chou S., Coles A. et al. Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocritical Care*. April 28, 2020.
46. Machado C., Gutierrez J. Brainstem dysfunction SAR-COV-2 infection can be a potential cause of respiratory distress (Review article). Preprint. April 2020. DOI: 10.20944/preprints202004.0330.v1.
47. Wu Y., Xu X., Chen Z., et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020; DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
48. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020; in press.
49. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-847.
50. Tufan A., Guler A., Matucci-Cernic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing anti-rheumatic drugs. *Turk J Med Sci*. 2020; 50(3): 620–632. DOI: 10.3906/sag-2004-168.
51. Yang J., Shen C., Li J. et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. <http://relaxandoint.ru/air>. DOI: org/10.1101/2020.03.02.20029975.
52. Wan S Yi Q Fan S Lv J Zhang X Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) *MedRxiv*. 2020;10.
53. Lahiri D., Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus* 12(4): e7889. doi:10.7759/cureus.7889.

Публикуется с разрешения редакции «Невроныс. Новости неврологии». Впервые опубликована в №4, 2020 г. Федин А.И. Невроныс. Новости неврологии. 2020; 4(66): 2–5.

Кетопрофен (Кетонал®) в терапии воспаления и боли – новые грани известного



Л.А. Кузина, Г.С. Кайшибаева

Институт неврологии и нейрореабилитации имени Смагула Кайшибаева, Алматы, Казахстан

Болевые синдромы являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, ассоциированных с психоэмоциональным дискомфортом и значимой потерей дней трудоспособности. Своевременное и максимально быстрое купирование боли является важнейшей и достаточно сложной задачей. Не менее сложной является также и стратегия уменьшения вероятности рецидивов эпизодов боли, и профилактика хронизации болевого синдрома. Реализация этой стратегии возможна при понимании боли как феномена, тесно связанного с неспецифическим воспалительным процессом, и, соответственно, направление терапевтического процесса как в отношении купирования боли, так и в отношении купирования воспалительного процесса.

Боль и воспаление – это звенья одного патогенетического процесса. Воспаление на современном этапе рассматривается как естественный защитный механизм, сопровождающий любое повреждение любых тканей человеческого организма. В то же время воспаление – это циклический процесс, обуславливающий местную гуморальную, клеточную и системную реакцию организма, направленную на утилизацию чужеродных или собственных поврежденных клеток, восстановление собственных тканей организма, поврежденных в результате многообразных травмирующих факторов [1, 2]. Повреждение целостности клеточной мембраны является первичным элементом, «запускающим» развитие местной, а затем и системной воспалительной реакции. В результате повреждения клеток в межклеточную жидкость выделяется большое количество биологически активных «провоспалительных» субстанций, которые называются молекулярным паттерном, ассоциированным с повреждением, – DAMP (damage-associated molecular pattern) [1-3]. В качестве провоспалительных субстанций могут выступать аденозинтрифосфат (АТФ), ДНК и РНК,

а также продукты их распада, пуриновые основания и их основной метаболит – мочевая кислота, продукты деградации гликопротеидного комплекса хряща и синовиальной жидкости (гликаны и глюкоконъюгаты), а также фибриноген. Взаимодействие элементов поврежденной клетки со специфическими рецепторами (pattern-recognition receptors – паттерн-распознающие рецепторы) является первым этапом в каскаде воспалительной реакции. Активация этих рецепторов запускает программу синтеза цитокинов, контролирующих дальнейшее развитие воспалительного процесса [4].

Любой воспалительный процесс, независимо от его патогенетического механизма, неизбежно сопровождается болевой реакцией со стороны организма. Основную роль в развитии боли, как реакции на воспаление, играет стимуляция периферических болевых рецепторов – ноцицепторов. Ноцицепторы – это терминали специфических (болевых) нервных волокон типа Аδ и С, обладающие специфичностью к восприятию изменения механического давления, температуры, рН внеклеточной среды и влияния ряда химических агентов, в том числе и

медиаторов воспаления. В основе первичной индукции болевых рецепторов лежит деполяризация клеточной мембраны за счет открытия ионных каналов в ответ на активацию специфических рецепторов [5]. Далее болевой импульс распространяется к клеткам задних рогов спинного мозга, далее в таламус и соматосенсорную кору головного мозга [6, 7].

Болевая реакция на воспалительный процесс является физиологичной для организма человека. Боль позволяет ограничить функциональную активность в том органе или в той области организма, которые подверглись повреждающему воздействию и создать условия для более благоприятного восстановления поврежденных тканей. При прекращении влияния повреждающего фактора ноцицепторы возвращаются в состояние физиологического «покоя», что приводит к прекращению болевой импульсации в сторону клеток задних рогов спинного мозга. В тех случаях, когда повреждение значимое, сопровождается выраженной воспалительной реакцией, либо процессы восстановления требуют длительного времени, восприятие болевых стимулов ме-

няется в сторону снижения порога возбудимости нейронов болевой системы. Таким образом, первичная периферическая сенситизация имеет продолжение в виде центральной сенситизации и первично острое воспаление и боль могут трансформироваться в хронический процесс [8, 9].

Первично модификация возбудимости ноцицепторов реализуется под влиянием медиаторов воспаления и боли – различных по своей химической природе и физиологическому предназначению субстанций. К ним относят производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды) – простагландин E2 и лейкотриены, провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли (ФНО α), интерлейкины (ИЛ1 β , ИЛ6), субстанция P, такие медиаторы, как брадикинин, серотонин, глутамат. Периферическая сенситизация является модулированной реакцией периферических терминалей нервов на воздействие медиаторов воспаления. Этот ответ приводит к синтезу новых составляющих воспалительной реакции, например, простагландинов, которые образуются из арахидоновой кислоты вследствие выброса нейтрофилами изофермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Простагландины, в свою очередь, повышают возбудимость периферических окончаний ноцицепторов. Субстанция P стимулирует выброс брадикинина из эндотелия кровеносных сосудов, что приводит к увеличению их проницаемости, приводя одновременно к повышенной сенситизации ноцицепторов, а также потенцирует выброс гистамина и серотонина из эритроцитов через стенки сосудов с уже повышенной к тому моменту проницаемостью. Наличие дополнительных механизмов, таких как выработка протеинкиназы C и нейротрофинов, обуславливает переход острого воспаления в хроническое [10, 11].

Влияние на отдельные патогенетические звенья воспалительного и, опосредованно, ноцицептивного процесса является основной задачей биохимических и фармацевтических исследований. Подавление вы-

работки воспалительных и провоспалительных медиаторов, в случае патологии, предполагает блокирование процесса развития острой боли и уменьшение вероятности перехода в хроническую. Однако до настоящего времени человечество не пришло к созданию «волшебного» средства, способного влиять на весь воспалительный каскад. Имеющиеся в арсенале медицины препараты – нестероидные и стероидные противовоспалительные лекарственные средства – способны модифицировать и элиминировать лишь отдельные компоненты воспалительного процесса. Наиболее изученным и наиболее применяемым в клинической практике является класс нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Основополагающим в механизме действия НПВП является подавление синтеза циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, который является предшественником простагландинов. В настоящее время достаточно хорошо изучены физиологические механизмы циклооксигеназы и описано существование двух ее изоформ – циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Выделяют также особую разновидность индуцируемой формы ЦОГ, специфичной для головного мозга, циклооксигеназу-3 (ЦОГ-3). Изофермент ЦОГ-1 является конституциональным для человека, синтезируется в организме непрерывно и необходим в физиологических реакциях, обуславливающих вязкость крови, тонус сосудов, поддержание нормального состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, влияющих на реабсорбцию мочи, развитие плода, и др. ЦОГ-2 физиологически содержится в тканях и органах в очень небольших количествах, преимущественно в эндотелии сосудов, в головном мозге и корковом слое почек. В больших количествах ЦОГ-2 синтезируется только в условиях патологического воздействия на организм, приводящего к воспалительной реакции. Именно ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из ведущих ме-

ханизмов противовоспалительной активности НПВП. ЦОГ-1 и ЦОГ-2 также участвуют в сохранении баланса в системе гемостаза. ЦОГ-1 является коферментом в продукции простагландина тромбосан-A2 тромбоцитов, который индуцирует адгезию и агрегацию тромбоцитов. ЦОГ-2 принимает участие в преобразовании арахидоновой кислоты в простагландин I₂, обладающий вазодилатирующими и антитромботическими свойствами. Таким образом, в условиях нормы равновесное наличие изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 позволяет сохранять правильное соотношение про- и антитромботических субстанций [12-14].

По преимущественному блокированию изоферментов циклооксигеназы все НПВП можно разделить на две группы: неселективные – блокирующие ЦОГ-1 и ЦОГ-2, селективные – избирательно подавляющие активность ЦОГ-2. К неселективным относят производные салициловой кислоты (аспирин), производные органических кислот (индометацин, диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, напроксен, кеторолак), производные оксикамов (пироксикам, лорноксикам, мелоксикам). К селективным относят НПВП группы коксибов – целекоксиб, эторикоксиб. Неселективные НПВП в разной степени подавляют ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и различаются индексом селективности. Существуют методы измерения концентрации лекарства, необходимой для ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на 50 % (IC₅₀) [15, 16]. Индекс селективности менее 1 указывает на то, что препарат обладает большей ЦОГ-1-селективностью, в то время как индекс более 1 свидетельствует о том, что препарат обладает большей ЦОГ-2 селективностью [17]. Основное терапевтическое действие неселективных НПВП обеспечивается влиянием на ЦОГ-2, тогда как подавление ЦОГ-1 ассоциируется с преимущественным риском гастроинтестинальных осложнений. Чем выше индекс селективности в отношении ЦОГ-2, тем меньше риск развития гастроинтестинальных осложнений, однако значимо возрастает риск

сердечно-сосудистых и тромботических осложнений [18, 19].

Кетопрофен – относится к группе неселективных НПВП, является производным пропионовой кислоты. Относится к производным арилпропионовой кислоты, обладающей сильными кислотными свойствами ($pK = 3-5$), а также высокой липофильностью, обуславливающей легкость проникновения лекарственного средства через гематоэнцефалический барьер [20]. Кетопрофен является препаратом с коротким периодом полувыведения и оптимальным индексом селективности. Период полувыведения кетопрофена составляет 1,6-1,9 часов, индекс селективности – 1,0. Для сравнения – период полувыведения лорноксикама 3-4 часа, индекс селективности <1 , период полувыведения мелоксикама 20 часов, индекс селективности >1 , период полувыведения целекоксиба 8-12 часов, индекс селективности >10 [21]. Короткий период полувыведения позволяет уменьшать вероятность развития побочных эффектов за счет минимального времени подавления активности изоферментов ЦОГ. С другой стороны, короткий период полувыведения обуславливает и относительно короткое время основного (противовоспалительного и обезболивающего) действия, что в определенных ситуациях может быть «минусом», так как потребует дополнительного приема препарата. Решением данной проблемы явилась разработка в 1980-х годах уникальной лекарственной формы с модифицированным высвобождением действующего вещества, что позволило увеличить время экспозиции препарата в организме. На казахстанском фармацевтическом рынке данная форма представлена под торговым названием Кетонал®ДУО с содержанием 150 мг кетопрофена. Капсула этого лекарства содержит два вида гранул. Первые из них растворяются и всасываются очень быстро, обеспечивая пиковую концентрацию (а значит, максимальный обезболивающий эффект) действующего вещества уже через 1–1,5 ч после перорального приема. Второй

тип гранул растворяется и всасывается постепенно, обеспечивая сохранение терапевтической концентрации кетопрофена в плазме крови в течение 18-20 часов. Таким образом, данная форма позволяет с одной стороны, добиться быстрого необходимого эффекта препарата, а с другой – обеспечивает максимально удобную для пациента схему применения – однократно в течение суток [22].

Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие кетопрофена осуществляется двумя механизмами – уменьшение периферической сенситизации за счет подавления синтеза простагландинов и уменьшение центральной сенситизации, обусловленное подавлением синтеза простагландинов в центральной и периферической нервной системе [23, 24]. Также кетопрофен обладает антибрадикининовой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны и задерживает высвобождение из них медиаторов, обеспечивающих активность процесса при хроническом воспалении. За счет равновесного подавления ЦОГ-1 и ЦОГ-2 кетопрофен способен подавлять агрегацию тромбоцитов, снижать выделение цитокинов и тормозить активность нейтрофилов [24, 25].

Проведен ряд исследований по сравнению эффективности и безопасности кетопрофена с отдельными неселективными и селективными НПВП. В системном обзоре итальянских авторов проведен анализ исследований, посвященных сравнительной эффективности перорального применения кетопрофена с действием ибупрофена и диклофенака у пациентов с ревматологической патологией. Результаты работы показали более значимую эффективность перорального приема кетопрофена в отношении купирования умеренно сильной боли и улучшения функционального состояния суставного аппарата по сравнению с группой пациентов, принимавших ибупрофен и диклофенак [26]. В исследовании российских авторов было проведено изучение сравнительной эффективности и безопасности неселективных

НПВП – кетопрофен, лорноксикам, и селективных НПВП – целекоксиб и нимесулид у пациентов с остеоартрозом. При применении кетопрофена достоверный клинический эффект наступал уже к 3-4 дню лечения, а на фоне лечения нимесулидом, лорноксикамом и целекоксибом эффект наступал лишь к 7-10 дню лечения. Положительный клинический эффект подтверждался уменьшением активности воспаления по достоверному снижению уровня СРБ во всех группах. Безопасность оценивалась по количеству пациентов с нежелательными явлениями в виде гастроинтестинальных повреждений (по данным ЭФГДС) и кардиоваскулярных осложнений (по суточному мониторингу артериального давления). Полученные результаты продемонстрировали сравнительно лучшую безопасность кетопрофена в отношении эрозивно-язвенных и кардиоваскулярных осложнений. Так, наибольшее число эрозивно-язвенных изменений было при использовании лорноксикама – 66 %, для нимесулида – 13,5 %, для кетопрофена – 13 %, наименьшее число было при использовании целекоксиба – 8,3 %. Повышение уровня АД выше целевых значений отмечалось в большей степени в группе пациентов, получавших лорноксикам и нимесулид, – у 11 и 13 % соответственно. В группах, получавших кетопрофен и целекоксиб, эти цифры составили 2 % и 3 % соответственно. Таким образом, была показана высокая эффективность и безопасность кетопрофена для пациентов с возможным кардиоваскулярным риском [27]. Относительным недостатком данного российского исследования можно считать небольшую численность пациентов в группах. Однако, имеются данные более крупного эпидемиологического исследования, проведенного американскими учеными, в котором было проанализировано более 15 000 случаев инфаркта миокарда (ИМ) на фоне приема НПВП. В данном исследовании было проведено сравнение риска развития инфаркта миокарда при применении кетопрофена, напроксена и ибупрофена [28]. По представ-

ленным результатам, прием кетопрофена ассоциировался с наименьшим риском ИМ (ОР 0,88) в сравнении с напроксеном (ОР 1,08) и ибупрофеном (ОР 1,11). Похожие результаты были продемонстрированы финскими учеными. Их исследование было основано на анализе данных о применении различных НПВП (кетопрофен, диклофенак, мелоксикам, нимесулид) у 33 309 лиц, перенесших острый инфаркт миокарда и 138 949 здоровых людей [29]. По результатам работы было показано, что применение кетопрофена значимо не увеличивало риск развития кардиоваскулярных осложнений – ОР 1,11. Сопоставимый уровень риска для других НПВП оказался существенно выше и составил для диклофенака – 1,35, для мелоксикама – 1,25 и для нимесулида – 1,69.

Значимая противовоспалительная активность кетопрофена показана в работах, посвященных терапии подагрического артрита, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилоартрита. В отношении купирования боли и острого воспаления у пациентов подагрическим артритом кетопрофен показал эффективность, схожую с индометацином, при этом лучшую переносимость в отношении появления нежелательных побочных явлений. На фоне приема индометацина побочные эффекты были зарегистрированы у 20 % больных, в группе кетопрофена – у 11 % [30]. Выявленная противовоспалительная активность и хорошая переносимость кетопрофена показана также в работе, посвященной его эффективности при анкилозирующем спондилоартрите [31]. В представленном исследовании три группы пациентов с болезнью Бехтерева в течение шести недель принимали целекоксиб, кетопрофен или плацебо. По результатам исследования была показана сопоставимая эффективность целекоксиба и кетопрофена в отношении уменьшения ночных болей и уменьшения утренней скованности. В группе плацебо уменьшения утренней скованности не отмечалось, выраженность ноч-

ных болей увеличивалась. При этом число гастроинтестинальных осложнений на фоне приема целекоксиба и кетопрофена не различалось – они были отмечены у 13 и 14 % пациентов соответственно, в группе плацебо число подобных осложнений составило 8 %. Таким образом, была продемонстрирована высокая противовоспалительная активность кетопрофена у пациентов с хронической ревматической патологией и относительная безопасность при длительном его применении.

Многообразие лекарственных форм выпуска (инъекции, таблетированные формы, капсулы пролонгированного действия, ректальные свечи) позволяет применять кетопрофен для купирования острой боли на этапе скорой медицинской помощи с последующим его продолжением применением на амбулаторном этапе. Относительно недавно было проведено небольшое исследование по оценке эффективности применения кетопрофена для купирования острой дорсалгии на догоспитальном этапе и возможность его дальнейшего использования в комплексной терапии боли в нижней части спины на стационарно-поликлиническом этапе [32]. Преемственное назначение кетопрофена (Кетонал® р-р 200 мг/сут – 1-я неделя; Кетонал® ДУО 150 мг – 2-я и 3-я неделя) в комплексной терапии позволило достоверно улучшить качество жизни пациентов (оценка по анкете Роланда-Морриса) и уменьшить интенсивность боли по ВАШ в два раза.

Учитывая возможные риски для пациентов с коморбидной и мультиморбидной патологией, особенно для пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, необходимо с большой осторожностью относиться к назначению любых НПВП. Ряд рекомендаций декларируют избегать применения системных форм любых НПВП у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе, особенно у пациентов с недавно перенесенными сердечно-сосудистыми катастрофами. Однако для улучшения качества жизни и

купирования болевого синдрома для таких пациентов возможно применение локальных форм (гели, мази, пластыри) [33, 34]. Лечебный эффект локальных форм НПВП связан с купированием воспалительного процесса в месте их нанесения, что способствует уменьшению сенситизации периферических болевых рецепторов. В то же время, минимальное проникновение в системный кровоток обеспечивает отсутствие нежелательных побочных эффектов НПВП, характерных для системного применения [35, 36].

Ряд работ показывает эффективность и безопасность применения локальных форм кетопрофена (гель, мазь) для купирования острой и хронической боли. Основа геля позволяет обеспечить хорошее проникновение кетопрофена в очаг воспаления и уменьшает вероятность развития побочных эффектов в 2,5 раза [37, 38].

Выбор НПВП должен быть основан на понимании механизма действия препарата, особенностей его фармакодинамики и фармакокинетики, а также риска вероятных осложнений с учетом наличия у пациента тех или иных коморбидных состояний. Кетопрофен (Кетонал®) обладает доказанной противовоспалительной и анальгетической активностью, показан благоприятный профиль переносимости различных форм препарата. Наличие нескольких форм выпуска позволяет подобрать оптимальную для каждого пациента схему лечения и реализовать возможность ступенчатой терапии, с применением индивидуальных форм введения и дозировок. При этом важно понимать, что купирование воспаления и боли с помощью НПВП является лишь одним звеном в цепочке борьбы с болью. Залог успеха – разработанная персональная комбинированная (медикаментозная и немедикаментозная) стратегия для каждого пациента с болью, с учетом его физических возможностей, особенностей пищевого поведения, психоэмоционального состояния и мотивационной составляющей.

Список литературы

1. Kotas M.E., Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015;160(5):816-27. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.01.
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Эволюция воспаления. Цитокины и воспаление. 2012;11(4):5-13.
3. Scrivo R., Vasile M., Bartosiewicz I., Valesini G. Inflammation as «common soil» of the multifactorial diseases. *Autoimmun Rev*. 2011 ;10(7):369-74 .doi:10.1016 /j.autrev . 2010.12.006.
4. Mullen LM, Chamberlain G, Sacre S. Pattern recognition receptors as potential therapeutic targets in inflammatory rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 15;17:122. doi: 10.1186/s13075-015-0645-y.
5. Mantyh P.W. The neurobiology of skeletal pain. *Eur J Neurosci*. 2014 Feb; 39(3):508-19. doi: 10.1111/ejn.12462.
6. Кукушкин М.Л., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Физиология и патофизиология боли. В кн.: Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). – М.: Издательство РАМН; 2011. С.12-30.
7. Woolf C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030. Epub 2010 Oct 18.
8. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010;16(11):1248-57. doi: 10.1038/nm.2235.
9. Latremoliere A., Woolf C.J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895-926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012.
10. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы-2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):10–16.
11. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Давыдов О.С. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):693-704.
12. Belton O., Fitzgerald D.J. Cyclooxygenase isoforms and atherosclerosis. *Exp Rev Mol Med*. 2003;5:1-18.
13. Segev G., Katz R.J. Selective COX-2 inhibitors and risk of cardiovascular events. *Hosp Physician*. 2004;40:39-46.
14. Konstam M.A., Weir M.R., Reicin A. et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation*. 2001;104:2280-2288.
15. Fitzgerald G.A., Austin S., Egan K. et al. Cyclooxygenase products and atherothrombosis. *Ann Med*. 2000;32(suppl1):21-26.
16. Patrono C., Patrignani P., Garcia Rodriguez L.A. Cyclooxygenase selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest*. 2001;108:7-13.
17. Cryer B., Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:413–421.
18. Tacconelli S., Capone M.L., Sciulli M.G. et al. The biochemical selectivity of novel COX-2 inhibitors in whole blood assays of COX-isozyme activity. *Curr Med Res Opin*. 2002;18: 503-511.
19. Tousoulis D., Davies G., Stefanadis C. et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003;89: 993-997.
20. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Место кетопрофена в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2015;9:133 -138.
21. Ломакин Н.В., Груздев А.К. Ингибиторы циклооксигеназы и антитромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты. Селективный подход к нестероидным противовоспалительным средствам в кардиологической практике. *Кардиология (Kardiologiia)* 2011; 7: 44-49.
22. <https://drugs.medelement.com/drug/кетонал-дуо-150-мг-инструкция>.
23. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2016. 1216 с.
24. Леонова В.Н. Обоснование состава и стандартизация лекарственного препарата, содержащего кетопрофен и глюкозамина сульфат: дисс. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. – Пятигорск, 2009. 140 с.
25. Балабанова Р.М., Чичасова Н.В., Шмидт Е.И. Имеет ли преимущества кетопрофена лизиновая соль в купировании боли при ревматических заболеваниях. *Поликлиника*. 2011;3: 128–131.
26. Sarzi-Puttini P., Atzeni F, Lanata L. et al. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis // *Clin Exp Rheumatol*. 2013. № 31(5). P. 731–738.
27. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом. *РМЖ*. 2004; 12 (14): 844-7.
28. Singh G., Mithal A., Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis; selectivity is with patients, not the drug. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl. 3): 85.
29. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006; 27: 1657-63.
30. Altman R, Honig S, Levin J, Lightfoot R. Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study. *J Rheumatol* 1988; 15 (9): 1422-6.
31. Dougados M, Bhier J, Jolchine I et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (1): 180-5.
32. Тараканов А. В., Тараканов А. А., Ефремов В. В. Анальгетическое пособие при болях в спине на догоспитальном и стационарно-поликлиническом этапах помощи. Преемственность и контроль // *Скорая медицинская помощь*. 2019. № 2. С. 31–38. doi: 10.24884/2072-6716-2019-20-2-31-38.
33. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1–29. doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29.
34. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; pii: S1063-4584(19)31116-1. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
35. Rannou F, Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45(4 Suppl):S18–21. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007.
36. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Локальные формы НПВП: современный взгляд на эффективность и безопасность. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 11(II):75–80.
37. Aliberti A.L., de Queiroz A.C., Praca F.S., Eloy J.O., Bentley M.V., Medina W.S. Ketoprofen Microemulsion for Improved Skin Delivery and In Vivo Anti-inflammatory Effect. *AAPS PharmSciTech*. 2017 Apr 3. doi:10.1208/s12249-017-0749-6.
38. Andonova V., Peneva P., Georgiev G.S., Toncheva V.T., Apostolova E., Peychev Z., Dimitrova S., Katsarova M., Petrova N., Kassarova M. Ketoprofen-loaded polymer carriers in bigel formulation: an approach to enhancing drug photostability in topical application forms. *Int. J. Nanomed*. 2017;12:6221-38. doi:10.2147/ijn.s140934.

КЕТОНАЛ®

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
И ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- ревматоидный артрит • серонегативные спондилоартриты
- подагра, псевдоподагра • остеоартрит
- внесуставной ревматизм (тендинит, бурсит, капсулит плечевого сустава)

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

- послеоперационный • альгодисменорея
- боль при метастазах в кости у пациентов с онкологическими заболеваниями

ДЕЙСТВИЕ НАЧИНАЕТ
ПРОЯВЛЯТЬСЯ
ЧЕРЕЗ 20 МИНУТ
ПОСЛЕ ПРИЕМА

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ
ДЕЙСТВИЯ КЕТОНАЛ® ДУО
ДОСТИГАЕТ
18-20 ЧАСОВ



КЕТОНАЛ®

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
И ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ДОЗИРОВКИ	ПРИМЕНЕНИЕ	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВОЗРАСТУ
КЕТОНАЛ® ДУО, капсулы, 150 мг	по 1 капсуле 1 раз в день	Взрослые и подростки старше 18 лет

Торговое название: Кетонал® ДУО. **Международное непатентованное название:** Кетопрофен. **Лекарственная форма:** Капсулы с модифицированным высвобождением 150 мг. **Показания к применению:** Ревматоидный артрит; серонегативные спондилоартриты (анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, реактивный артрит); подагра, псевдоподагра; остеоартрит; внесуставной ревматизм (тендинит, бурсит, капсулит плечевого сустава). **Болевой синдром:** послеоперационный; альгодисменорея; боль при метастазах в кости у пациентов с онкологическими заболеваниями. **Способ применения и дозы:** Капсулы Кетонал® ДУО следует глотать, запивая полным стаканом воды, можно также запивать молоком. Стандартная доза составляет одна капсула Кетонала® ДУО (150 мг) один раз в день. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. **Побочные действия:** Часто: диспептические явления, снижение аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, абдоминальные боли. **Противопоказания:** Индивидуальная повышенная чувствительность к кетопрофену или любому вспомогательному компоненту препарата; пациентам с историей ринита, бронхоспазма, астмы, аллергической сыпи или аллергических реакций, вызванных приемом кетопрофена или подобных действующих веществ, таких как другие нестероидные противовоспалительные препараты или салицилаты (например, такие как ацетилсалициловая кислота); тяжелая сердечная недостаточность; для лечения послеоперационной боли в случае хирургического аорто-коронарного шунтирования; пациентам с хронической диспепсией в анамнезе; пациентам с пептической язвой в активной форме, или любой историей желудочно-кишечного кровотечения, образования язв или прободения; кровотечения (желудочно-кишечные, цереб्रो-васкулярные или другие активные кровотечения); склонность к кровотечениям; выраженные нарушения функций печени или почек; нарушения со стороны крови (лейкопения, тромбоцитопения, нарушения гемокоагуляции); пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактозы или нарушением всасывания глюкозы или галактозы (содержит лактозу); беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет. **Лекарственные взаимодействия:** Одновременный прием антацидных или других лекарственных препаратов, уменьшающих кислотность желудочного сока, не оказывает влияния на скорость и объем всасывания препарата. Кетонал® ДУО уменьшает действие диуретиков и гипотензивных средств, и увеличивает действие пероральных гипогликемических препаратов и некоторых противоэпилептических препаратов (фенитоин). Кетонал® ДУО может уменьшать эффективность мифепристона. Прием НПВС нужно начинать не ранее, чем через 8-12 дней после отмены мифепристона. Кетонал® ДУО не должен назначаться совместно с другими НПВП и салицилатами. **Особые указания:** Нестероидные противовоспалительные препараты, включая Кетонал® ДУО, обладают агрессивным действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и длительное, неконтролируемое применение этих препаратов может привести к развитию язвы желудка. С особой осторожностью кетопрофен стоит назначать пациентам с желудочно-кишечным заболеванием в анамнезе. Прием кетопрофена может ухудшить фертильность и не рекомендуется для женщин, которые хотят забеременеть.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами: В случае возникновения головокружения, пространственной дезориентации, сонливости, расфокусированного зрения или судорог не следует вести транспорт или управлять потенциально опасными механизмами. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

PK-ЛС-5N#003761 от 23.09.2016, без ограничения срока действия

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан,
г. Алматы, ул. Курмангазы, 95.
Тел.: +7 727 258 10 48, факс: +7 727 258 10 47.
E-mail: drugsafety.cis@novartis.com
8 800 080 0066 – бесплатный номер дозвона по Казахстану

SANDOZ A Novartis
Division

Неврологические проблемы на борту самолета



Л.Б. Куанова
Корпоративный Фонд «University Medical Center» Назарбаев Университет,
Нур-Султан, Казахстан

Критические медицинские ситуации особенно драматичны, когда происходят в нестандартной обстановке на борту самолета. Однако медицинские, юридические, финансовые аспекты до настоящего времени недостаточно регламентированы.

Неврологическая патология является наиболее распространенной как среди неотложных медицинских ситуаций, так и случаев вынужденной посадки самолета. Для выработки решения о вынужденной посадке самолета имеют значение не только технические условия подходящего аэропорта, но и характер медицинской инфраструктуры, возможность проведения КТ, МРТ головного мозга, тромболизиса в точке приземления. Уверенность в доброкачественном течении синкопального состояния, судорожных пароксизмов позволяет избежать вынужденной посадки самолета. Для клиницистов важно знать текущие рекомендации и меры предосторожности, которые необходимо принимать до и во время авиаперелетов для пассажиров с неврологическими проблемами.

Ключевые слова: *чрезвычайные ситуации в полете, острые неврологические заболевания, оказание медицинской помощи пассажирам в гражданской авиации, экстренная посадка, инсульт, синкопе, эпилепсия.*

Введение. Критические медицинские ситуации особенно драматичны, когда происходят в нестандартной обстановке на борту самолета. Однако медицинские, юридические, материальные аспекты до настоящего времени недостаточно регламентированы. Неоднозначно само право – кому оказывать помощь, члену экипажа или случайно оказавшемуся на борту врачу. Есть ли необходимые лекарства в бортовой аптечке, или самолет должен запросить экстренную посадку? Понятна ли юридическая правомочность всех этих действий для пассажиров из разных стран, ведь основная юрисдикция определяется страной, которой принадлежит авиакомпания и самолет.

Особый интерес представляют неврологические заболевания, поскольку являются самыми распространенными среди неотложных медицинских ситуаций (НМС) во время полета и случаев экстренной посадки самолета. Для клиницистов важно знать текущие рекомендации и меры предосторожности,

которые необходимо принимать до и во время авиаперелетов для пассажиров с неврологическими заболеваниями.

Методы. Это аналитический обзор, в котором проанализированы публикации, доступные в базе данных PubMed за период с 2000 по 2020 год. В Pubmed библиотеке имеется всего 223 работы по ключевому слову «неотложные медицинские состояния в полете» (emergency medical conditions in flight) за 10 последних лет, только 314 работ за 20 лет. Поиск проводился по следующим ключевым словам: *чрезвычайные ситуации в полете, острые неврологические заболевания, оказание медицинской помощи пассажирам в гражданской авиации, экстренная посадка, инсульт, синкопе, эпилепсия.* Наличие хотя бы одного из этих ключевых слов послужило критерием включения статей в данный обзор. Обзор дополнен международными рекомендациями и руководствами по острым неврологическим заболеваниям, а также данными из законодательства Республики Ка-

захстан по оказанию медицинской помощи пассажирам в гражданской авиации.

Эпидемиология. По мере того, как полеты становятся дешевле и комфортнее, люди всех возрастов, в том числе с различной патологией здоровья, летают все больше и дальше. Частота неотложных медицинских ситуаций во время полетов постепенно увеличивается [1]. Реальная статистика НМС неопределенная из-за закрытости или недоучета этих данных различными авиакомпаниями. Неординарность медицинской ситуации часто привлекает внимание СМИ, регулярно появляются данные о них в Интернете.

Частота сообщения о значительных НМС составляет 1: 10 000–40 000 пассажиров [1], в другом источнике 16 случаев НМС на 1 миллион пассажиров (данные 11 920 случаев неотложной медицинской помощи в полете среди примерно 744 миллионов пассажиров авиакомпании) [2]. Среди них, помимо остановки сердца, ситуация была связана с вероятным ин-

сультотом (23,5 %), акушерскими или гинекологическими инцидентами (23,4 %) и сердечными симптомами (21,0 %).

По данным [2], из 36 выявленных смертей 30 произошли во время полета, остальные непосредственно в первые часы после прибытия. Средний возраст умерших пассажиров составил 59 ± 21 год (диапазон от 1 месяца до 92 лет). В 22 случаях (1,67 %) аварийных посадок, 18,2 % произошли по причине смерти пассажиров [3]. То есть большинство событий не являются критическими, летальными.

Среди наиболее распространенных типов НМС преобладают синкопальные (32,7–37,4 %), острые симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (9,5–14,8 %), респираторной (10,1–12,1 %) и сердечно-сосудистой (7,0 %) систем [1].

Таким образом, к сожалению, анализ данных о частоте и структуре НМС носит мозаичный характер. Очевидно должна быть принята единая стандартизованная система регистрации всех неотложных состояний в полете в силу глобализации стиля жизни современных людей. Тем не менее, среди НМС ясно прослеживается преобладание цереброваскулярных заболеваний, таких как острый церебральный инсульт и инфаркт миокарда, синкопальные состояния.

Решение о вынужденной посадке (ВП)

Одним из краеугольных, драматических вопросов, по понятным причинам, является решение о вынужденной посадке (ВП). Переадресация самолета с посадкой в незапланированном аэропорту происходит приблизительно в 4,4–13 % НМС [4]. Другие данные говорят об одном из 12,6 медицинских инцидентов, приведших к вынужденной посадке [3]. Внеплановая посадка международного рейса несет серьезные материальные потери от 70 000 до 230 000 долларов США [5].

Особое значение имеют нев-

рологические заболевания. Головокружение, судороги, головные боли, другие болевые феномены и цереброваскулярные симптомы вызывают повышенную обеспокоенность. Они вызвали 34 % всех вынужденных посадок. Судорожные приступы повлияли в 50,9 %, инсульт в 23,4 % на решение о ВП [6]. Ориентировочная годовая стоимость ВП из-за неврологических событий составляет почти 9 миллионов долларов [7]. Алгоритмы взаимодействий и решений при подозрении на инсульт, синкопальные состояния, эпилептические приступы должны быть хорошо изучены экипажем самолетов.

Неопределенность течения эпилептического приступа, по видимому, служит причиной решения о посадке авиатора. Приступы могут протекать по типу единичных, купируемых в течение нескольких минут; эпилептической серии и наиболее тяжелого эпилептического статуса. Затрудняет решение о дальнейшем маршруте авиопассажа факт, что у 61 % пациентов с судорожным приступом ранее в анамнезе не было эпилепсии [6]. Судорожные приступы могут быть дебютом более тяжелого заболевания, например, инсульта. При текущей, ранее диагностированной эпилепсии, приступы могут провоцироваться несоблюдением режима приема противосудорожных препаратов, сменой часовых поясов. Описаны и криминальные истории судорожных приступов при разрыве внутрибрюшной кокаиновой упаковки [6].

Для ВП самолета имеет значение характер медицинской инфраструктуры в точке приземления. Например, гемодинамически стабильный пациент с признаками инсульта выиграет от помощи в доступном сосудистом центре, который может выполнить нейровизуализацию (КТ, МРТ головного мозга), современное высокотехнологичное лечение. Выверенная быстрая транспортировка позволила шести пациентам с инсультом получить внутривенный тромболитик [8], выйти из критического со-

стояния. Таким образом, решение о незапланированной посадке всегда должно приниматься с учетом фактических возможностей для лечения пациента.

Среда самолета как фактор риска НМС

Физико-химические особенности среды самолета в ряде случаев предрасполагают к патологическим изменениям в организме, и особенно в ЦНС. Во-первых, это связано с гипобарической гипоксией, вызванной пониженным давлением воздуха в кабине самолета. Падение концентрации кислорода в окружающей среде при понижении давления в кабине снижает насыщение крови кислородом до <94 %. Этот эффект – вместе с дегидратацией при длительных перелетах – может еще больше ухудшить перфузию мозга у людей с плохим гемодинамическим резервом [8, 9]. Во-вторых, низкая относительная влажность воздуха внутри самолета во время полета может вызвать обезвоживание, гемоконцентрацию и повышенную вязкость крови, что повышает вероятность развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Кроме того, обезвоживание может усугубляться регулярным употреблением алкогольных напитков, кофе и чая, которые, как известно, вызывают повышенный диурез [10].

Продолжительность полета

Не существует единого мнения о том, какую продолжительность полета следует считать оптимальной, но существует четкая взаимосвязь между развитием ВТЭ и полетами продолжительностью более 6 часов. Риск ВТЭ в 2,3 раза больше на длинных рейсах, чем на коротких рейсах, и риск увеличивается на 26 % на каждые дополнительные 2 часа времени полета [9]. Предполагаемый риск летального исхода составляет $0,5/10^6$ для рейсов продолжительностью более 3 часов и $1,3/10^6$ для рейсов продолжительностью более 8 часов.

Стаз и гиперкоагуляция – два

компонента триады Вирхова, которые играют решающую роль в возникновении тромбоэмболии в полетах. Другая категория факторов связана с индивидуальными особенностями пассажиров. Так, иммобилизация (отсутствие движений в положении сидя во время полета) приводит к гемостазу нижних конечностей, предрасполагающих человека к ВТЭ. Оценка биомаркеров свертывания крови показала, что во время полетов, длившихся более 8 часов, увеличивается выработка тромбина; этого не происходит в других ситуациях, когда субъект неподвижен в положении сидя. Это говорит о том, что существует дополнительный механизм, приводящий к гиперкоагуляции во время полетов [12, 13, 14].

В большом популяционном исследовании случай-контроль [12] выявлено, что люди с экстремальным ростом (> 1,90 м или <1,60 м) имеют повышенный риск ВТЭ во время авиаперелета. [9]. Это важное заключение указывает на необходимость регулируемого сидения в самолете. Также у субъектов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) наблюдается снижение кровотока в нижних конечностях, что способствует гемостазу [12]. Понимание физиологических изменений во время авиаперелетов крайне важно, учитывая потенциальное влияние и риск осложнений у пассажиров с ранее существовавшими заболеваниями ЦНС [15].

Лекарства и оборудование на борту

В разных странах действуют различные минимальные стандарты медицинской аптечки, и отдельные авиакомпании расширяют ее содержание. Список лекарств, предназначенных для НМС в полете казахстанских авиалиний, перечислен в национальном документе [16]. В реальности, некоторые лекарства, могут быть получены от других пассажиров или самих пациентов. Минимальные требования к оборудованию для неотложной медицинской помощи в США включают в себя автоматический

внешний дефибриллятор; оборудование для получения базовой оценки, контроля кровотечений и внутривенных манипуляций; и лекарства для лечения основных заболеваний [17].

Юридические аспекты оказания медицинской помощи на борту самолета

Известно, что пассажиры-врачи оказывали медицинскую помощь в 48,1 % случаев НМС в полете [2]. Но обязан ли врач, находящийся на борту самолета в качестве пассажира, оказывать медицинскую помощь? Риск медицинской ответственности может быть проблемой для добровольцев-врачей. Определенно, обязанность реагировать, и правовая защита различаются в различных странах. Вопрос о том, чьи законы применять, может быть сложным. Самолет не зона без закона. Во время полета действует «право флага», то есть применяются законы страны, под юрисдикцией которой эксплуатируется самолет или авиакомпания.

Международный кодекс медицинской этики Всемирной медицинской ассоциации гласит: «Врач должен оказывать неотложную помощь в качестве гуманитарной обязанности, если только он/она не уверен, что другие хотят и могут оказать такую помощь».

Закон об авиационной медицинской помощи США включает Положение «О добром самаритянине» (Закон об авиационной медицинской помощи 1998 года) [18], защищающее пассажиров, которые предлагают медицинскую помощь, от судебной ответственности. В Казахстане, России на сегодняшний день юридические рамки недостаточно разработаны. Это означает, что если при попытке помочь последует неблагоприятный исход, то неминуемо возникнут вопросы юридической ответственности и условий освобождения от нее для врача. Несмотря на то, что подобные инциденты в мире встречаются редко, имеются документально подтвержденные случаи судебных разбирательств против врача, ко-

торый оказывал помощь во время неотложной медицинской помощи в полете. Эксперты сходятся во мнении, что страх перед судебными разбирательствами не должен мешать врачам и другим медицинским работникам добровольно участвовать в чрезвычайной ситуации. Однако любой врач должен всегда помнить о врачебном постулате «Primum Non Nocere»: «Во-первых – не навреди», а потом уже «Помоги» [19].

Прежде чем пытаться помочь пострадавшему, врач всегда должен сначала получить согласие этого человека, в идеале с членом экипажа в качестве свидетеля [2]. Если третьи лица вмешиваются в попытку врача помочь человеку, который не может дать свое согласие, законодательство ряда стран, Германии, Республики Казахстан, например, предоставляет командиру воздушного судна полномочия для обеспечения того, чтобы действия были предприняты в интересах пострадавшего лица. Когда не удается стабилизировать состояние пассажира, решение о перенаправлении самолета остается за капитаном рейса.

Официальным документом для казахстанских авиакомпаний является **Приказ Министра по инвестициям и развитию Республики Казахстан от 6 июня 2017 года № 329 «Об утверждении Правил оказания медицинской помощи пассажирам в гражданской авиации (с изменениями и дополнениями по состоянию на 23.07.2019 г.)»** [16]. Порядок оказания медицинской помощи на борту воздушного судна (во время полета) предполагает:

На борту воздушного судна оказываются доврачебная медицинская помощь, а также квалифицированная медицинская помощь, при наличии среди пассажиров медицинского работника. Лекарственные средства комплекта доврачебной медицинской помощи предоставляются членами экипажа, прошедшими соответствующую подготовку. Лекарственные средства комплекта

медицинской помощи используются медицинскими работниками на борту воздушного судна либо по их рекомендации/консультации (устная или письменная, или дистанционная). То есть за медикаментозные вмешательства несет ответственность все-таки член экипажа. Командир воздушного судна принимает решение о применении чрезвычайных мер, необходимых для охраны здоровья и безопасности пассажиров и экипажа на борту воздушного судна. Если имеется медицинская поддержка с земли, члены экипажа воздушного судна, при необходимости, выполняют их медицинские рекомендации. Многие авиакомпании предлагают своим экипажам и любым врачам, которых могут вызвать пассажиры с медицинскими проблемами на борту, дополнительную возможность медицинской консультации по спутниковому телефону.

Инсульт, связанный с полетом. На инсульт приходится 2% всех неотложных состояний на борту, вызывающих наибольшую обеспокоенность среди летного персонала. Частота сосудистого инцидента менее одного на миллион пассажиров, 1 инсульт на каждые 163 420 рейсов [20]. В работе [21] представлена значительно большая частота инсультов, 1 случай на 35 000 полетов. В выборке собраны данные о пациентах с ишемическим инсультом (32) и преходящими ишемическими атаками (ТИА). По-видимому, введение ТИА повлияло на расчетную частоту общего количества инсультов. В другой работе рассчитаны данные об инсультах, возникших при перелете и в течение первых 14 дней после полета, с частотой 0,73 % [22]. Вызывает интерес этиология авиационных инсультов. Распределение церебрального инсульта по частоте согласуется с результатами большинства аналогичных популяционных данных, хотя отдельно во многих работах выделен «инсульт экономического класса». Патогенез инсульта и ТИА был атеротромботическим у 16 (36 %), инсультом экономического класса у 8 (18 %),

кардиоэмболическим у 7 (16 %), расслоением артерий у 4 (9 %), лакунарным инсультом у 4 (9 %) и неопределенным у 5 (12 %) пациентов. Стеноз сонной артерии > 70 % был обнаружен у 12 (27 %) пациентов. Общий прогноз был хорошим. Другим интересным моментом является организация транспортировки с аэропорта, позволившая применить тромболитис в 44 % случаев. Состояние только 1 пациента с появлением симптомов во время полета вызвало ВП [22]. Преимущество терапии острого инсульта в решающей степени зависят от времени до реканализации закупоренного мозгового сосуда. Тромболитис и эндоваскулярная тромбэктомия в настоящее время применяется к 5-25 или 5-10 % всех пациентов, страдающих от ишемического инсульта, соответственно [23]. В медицинской литературе утвердился специфический синдром авиационного инсульта или «синдром экономического класса» [24, 25]. Этот подтип инсульта возникает в результате парадоксальной эмболии через открытое овальное отверстие. Факторы риска этого типа инсульта такие же, как и для тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии, а именно длительная иммобилизация, обезвоживание и длительное сидение в небольшом замкнутом пространстве с согнутыми нижними конечностями.

Реально, между пассажирами, которые путешествуют эконом, бизнес и первым классом, разница в НМС очень мала. Однако пассажиры, которые путешествуют на сиденьях у окна, подвергаются вдвое большему риску ВТЭ, чем пассажиры, путешествующие на сиденьях у прохода, особенно пассажиры с ожирением (индекс массы тела, ИМТ ≥ 30 кг/м²). Сохраняющиеся неестественные шейные позы и микротравма, вызванные турбулентностью во время полета, могут способствовать расслоению шейной артерии у предрасположенных к этому людей. Расслоение шейных артерий и синдром инсульта у пассажиров эконом-класса

были основными патогенетическими причинами у молодых людей без традиционных факторов риска инсульта [24].

Синкопальное состояние является самым частым медицинским событием на борту самолета. В большинстве случаев улучшение наступает через 15-20 минут, и дальнейшее лечение обычно не требуется. Кроме перорального или внутривенного введения жидкости. Однако при лимите времени необходима надежная стратификация риска. Состояния, с которыми надо дифференцировать синкопе, включают генерализованные судороги, в том числе абсансы, внутричерепное или субарахноидальное кровоизлияние, ТИА в вертебробазилярном бассейне. Обморок – это временная потеря сознания из-за гипоперфузии головного мозга [26, 27, 28, 29]. Чаше встречается у молодых людей. Пожилые люди подвергаются высокому риску обморока из-за наличия сопутствующих состояний и, следовательно, большего количества лекарств, которые могут предрасполагать их к гипотонии. Пассажира нужно переместить в проход или камбуз, придать ему лежачее положение, позу с поднятыми ногами и обеспечить кислородом. Далее проверить жизненно важные признаки, дыхание и пульс [30, 31, 32].

Медицинские противопоказания к полету со стороны ЦНС. Особо хотелось бы остановиться на ситуациях, когда имеется высокий предсказуемый риск НМС, а врач с пациентом могут обсудить ситуацию на амбулаторном неврологическом приеме. Риск возможен [33] у пациентов: с 1) плохо контролируемой эпилепсией. После развернутого эпилептического приступа (Grand Mal) перелет возможен через 24 часа; менее 24 часов, если общее состояние хорошо контролируемое. Пассажиры с эпилепсией на борту наиболее часто являются причиной посадки во время полета. На борту самолета обычно используется парентеральный или ректальный диазепам; 2) находящихся на дис-

пансерном учете с нейромышечными заболеваниями. Поражение поперечнополосатой мускулатуры конечностей и туловища со снижением их двигательной функции по типу вялого паралича ограничивает их функциональные возможности при перелете, в ряде случаев им необходима автономная вентиляция; 3) после ишемического инсульта возможен перелет через 5-14 дней при стабильном состоянии, клиническом улучшении, в сопровождении среднего медицинского персонала, с кислородной поддержкой. Если восстановление проходит без осложнений, в более поздние сроки перелет возможен без сопровождения медицинского персонала. После ТИА возможен перелет через 2 дня;

4) после внутричерепных вмешательств, при адекватном общем состоянии через 9 дней, а при вмешательствах на позвоночнике после 7 дней можно лететь. Пассажиры должны быть в состоянии сидеть прямо в течение взлета и посадки и в состоянии терпеть неожиданные, сильные турбулентности и вибрации, связанные с полетами.

Выводы. Неврологические симптомы являются наиболее распространенной и сложной медицинской жалобой, требующей медицинской помощи «воздух-земля», и вытекающими издержками для авиационной отрасли. На сегодняшний день не существует единого стандарта для систематизации клинических проявлений на борту самолета, включая последующую стационар-

ную помощь. Врачи могут снизить вероятность таких событий, должным образом консультируя своих пациентов с острыми или хроническими заболеваниями, которые подвергаются повышенному риску и планируют перелет на самолете. Необходимы существенное внимание авиаотрасли к НМС, выработке единого алгоритма действий врачей-волонтеров и экипажа, новые акценты в организации неврологической помощи, решение юридических проблем врачей, оказавших помощь на борту. Все это может потенциально уменьшить количество отклонений при неврологических инцидентах в полете.

Раскрытие информации. У авторов нет конфликта интересов

Список литературы:

1. Hammadah M, Kindya BR, Allard-Ratick MP, et al. Navigating air travel and cardiovascular concerns: Is the sky the limit? *Clin Cardiol.* 2017;40(9):660-666. doi:10.1002/clc.22741
2. Peterson DC, Martin-Gill C, Guyette FX, et al. Outcomes of medical emergencies on commercial airline flights. *N Engl J Med.* 2013;368(22):2075-2083. doi:10.1056/NEJMoa1212052
3. Kesapli M, Akyol C, Gungor F, Akyol AJ, Guven DS, Kaya G. Inflight Emergencies During Eurasian Flights. *J Travel Med.* 2015;22(6):361-367. doi:10.1111/jtm.12230
4. Delaune EF 3rd, Lucas RH, Illig P. In-flight medical events and aircraft diversions: one airline's experience. *Aviat Space Environ Med.* 2003;74(1):62-68.
5. Sirven JI, Claypool DW, Sahs KL, et al. Is there a neurologist on this flight? *Neurology.* 2002;58(12):1739-1744. doi:10.1212/wnl.58.12.1739
6. Alonso-Cánovas A, de Felipe-Mimbrera A, González-Valcárcel J, García-Barragán N, Corral I, Masjuan J. Neurology at the airport. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(9):981-985. doi:10.1136/jnnp.2011.243709
7. Martin-Gill C, Doyle TJ, Yealy DM. In-Flight Medical Emergencies: A Review. *JAMA.* 2018;320(24):2580-2590. doi:10.1001/jama.2018.19842
8. Chandra A, Conry S. In-flight Medical Emergencies. *West J Emerg Med.* 2013;14(5):499-504. doi:10.5811/westjem.2013.4.16052
9. Sandor T. Travel thrombosis: pathomechanisms and clinical aspects. *Pathophysiology.* 2008;15(4):243-252
10. Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med.* 2011;6(2):113-116. doi:10.1007/s11739-010-0474-6
11. Schreijer A.J., Cannegieter S.C., Meijers J.C., Middeldorp S., Buller H.R., Rosendaal F.R. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. *Lancet.* 2006;367(9513):832-838.
12. Cannegieter SC, Doggen CJM, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Венозный тромбоз, связанный с путешествиями: результаты большого популяционного исследования «случай-контроль» (исследование MEGA) *PLoS Med.* 2006; 3: 1258-1265
13. Martinelli I, Taioli E., Battaglioli T., Podda G.M., Passamonti S.M., Pedotti P. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch Intern Med.* 2003;163(22):2771-2774
14. Kuipers S., Venemans A., Middeldorp S., Büller H.R., Cannegieter S.C., Rosendaal F.R. The risk of venous thrombosis after air travel: contribution of clinical risk factors. *Br J Haematol.* 2014;165(3):412-413.
15. Reitsma P.H., Versteeg H.H., Middeldorp S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(3):563-568.
16. Приказ Министра по инвестициям и развитию Республики Казахстан от 6 июня 2017 года № 329 «Об утверждении Правил оказания медицинской помощи пассажирам в гражданской авиации (с изменениями и дополнениями по состоянию на 23.07.2019 г.
17. Verjee MA, Crone R, Ostrovskiy G. Medical issues in flight and updating the emergency medical kit. *Open Access Emerg Med.* 2018; 10:47-51. Published 2018 Apr 30. doi:10.2147/OAEM.S152777
18. DeLaney M, Greene C. Assisting with air travel medical emergencies: responsibilities and pitfalls. *Emerg Med Pract.* 2019;21(9):1-16.

19. Smith CM. Origin and uses of primum non nocere--above all, do no harm! *J Clin Pharmacol*. 2005;45(4):371-377. doi:10.1177/0091270004273680
20. Humaidan H, Yassi N, Weir L, Davis SM, Meretoja A. Airplane stroke syndrome. *J Clin Neurosci*. 2016; 29:77-80. doi:10.1016/j.jocn.2015.12.015
21. Álvarez-Velasco R, Masjuan J, DeFelipe A, et al. Stroke in Commercial Flights. *Stroke*. 2016;47(4):1117-1119. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012637
22. Humaidan H, Yassi N, Weir L, Davis SM, Meretoja A. Airplane stroke syndrome. *J Clin Neurosci*. 2016; 29:77-80. doi:10.1016/j.jocn.2015.12.015
23. Tawil SE, Muir KW. Thrombolysis and thrombectomy for acute ischaemic stroke. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(2):161-165. doi:10.7861/clinmedicine.17-2-161
24. Scacciatella P, Butera G, Amato G, Tomassini F, Georgie M, Marra S. Economy class syndrome complicated by stroke: a rare condition due to paradoxical sebaceous embolism – case history and literature review. *J Cardiovasc Med (Haygerstown)*. 2011; 12: 595-597. doi: 10.2459 / JCM.0b013e328336688e.
25. Nable, J. V., Tupe, C. L., Gehle, B. D., & Brady, W. J. (2015). In-flight medical emergencies during commercial travel. *New England Journal of Medicine*, 373(10), 939-945.
26. Heckmann JG, Stadter M, Reulbach U, Duetsch M, Nixdorff U, Ringwald J. Increased frequency of cardioembolism and patent foramen ovale in patients with stroke and a positive travel history suggesting economy class stroke syndrome. *Heart*. 2006;92(9):1265-1268. doi:10.1136/hrt.2005.077131
27. Task Force for the D, Management of S, European Society of C, European Heart Rhythm A, Heart Failure A, Heart Rhythm S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehp298.
28. Olde Nordkamp LR, van Dijk N, Ganzeboom KS, Reitsma JB, Luitse JS, Dekker LR, et al. Syncope prevalence in the ED compared to general practice and population: a strong selection process. *Am J Emerg Med*. 2009;27(3):271-9. doi: 10.1016/j.ajem.2008.02.022.
29. Parry SW, Reeve P, Lawson J, Shaw FE, Davison J, Norton M, et al. The Newcastle protocols 2008: an update on head-up tilt table testing and the management of vasovagal syncope and related disorders. *Heart*. 2009;95(5):416-20. doi: 10.1136/hrt.2007.136457.
30. Parry SW, Tan MP. An approach to the evaluation and management of syncope in adults. *BMJ*. 2010;340:c880. doi: 10.1136/bmj.c880
31. Saedi S, Oraii S, Hajsheikholeslami F. A cross sectional study on prevalence and etiology of syncope in Tehran. *Acta Med Iran*. 2013;51(10):715-9.
32. Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018 Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению синкопальных состояний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(7):130-194 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-130-194>
33. Vinson DR, Aujesky D, Geersing GJ, Roy PM. Comprehensive Outpatient Management of Low-Risk Pulmonary Embolism: Can Primary Care Do This? A Narrative Review. *Perm J*. 2020; 24: 19.163. doi:10.7812/TPP/19.
34. Graf J, Stüben U, Pump S. In-flight medical emergencies. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(37):591-602. doi:10.3238/arztebl.2012.0591

Эффективность Феназепама в лечении инсомний в амбулаторной практике



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Г.В. Ковров – д.м.н., проф., С.И. Посохов – к.м.н., О.А. Шавловская – д.м.н.,
НИО Неврологии НИЦ, Научно-технологический парк биомедицины
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Цель исследования – изучить эффективность применения препарата Феназепам® у больных с нарушениями сна. **Материалы и методы.** В открытое апробационное сравнительное исследование были отобраны 30 пациентов с нарушениями сна в возрасте от 18 до 65 лет. Прием Феназепама осуществляется 1 раз в сутки, вне связи с приемом пищи, вечером в 21:00 (за 2 ч до сна) в течение 28 дней. Часть пациентов получали дозу Феназепама 0,5 мг на ночь, часть пациентов – 1 мг на ночь. Также обследуемые больные были подразделены на 2 подгруппы исходя из показателей анкеты оценки вегетативных расстройств. В 1-ю подгруппу были включены лица с незначительными расстройствами в работе вегетативной нервной системы, во 2-ю вошли пациенты с выраженными вегетативными расстройствами. **Методы обследования** включали клинический опрос и анкетирование. **Состояние пациентов** оценивалось по анкетам: Эпвортская шкала сонливости, Госпитальная шкала тревоги и депрессии, Шкала субъективных характеристик сна (Я.И. Левин), анкета по оценке вегетативных расстройств (А.М. Вейн), балльная шкала субъективных характеристик сна. **Результаты и заключение.** Назначение Феназепама существенно уменьшило тревогу у пациентов. Уменьшилось время засыпания, увеличилась продолжительность сна, уменьшилось количество пробуждений, улучшились общая оценка качества сна, утреннее самочувствие. Дозировка Феназепама 1 мг оказалась более эффективной как в отношении всех субъективных характеристик сна, так и в отношении депрессивности, тревожности и вегетативных проявлений. Дозировка Феназепама 0,5 мг оказала положительное влияние на качество сна. Феназепам® значительно уменьшил проявления вегетативной дисфункции у пациентов с исходно незначительными расстройствами, не оказав достоверного влияния на проявления вегетативной дисфункции у пациентов с выраженными вегетативными расстройствами.

Ключевые слова: инсомния, тревога, терапия, Феназепам.

G.V. Kovrov*, S.I. Posokhov, O.A. Shavlovskaya

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

The efficacy of Phenazepam in the treatment of insomnia in outpatient practice

The aim of the study was to study the effectiveness of the use of the drug Phenazepam® in patients with sleep disorders.

Materials and methods. In an open approbative comparative study, 30 patients with sleep disorders aged 18 to 65 years were selected. Phenazepam® is administered once a day, out of communication with food intake, in the evening at 21.00 (2 hours before bedtime) for 28 days. Some patients received a dose of Phenazepam® 0.5 mg per night, part of the patients – 1 mg per night. Also, the examined patients were divided into 2 subgroups, based on the indices of the evaluation of autonomic disorders. The first subgroup included persons with minor disorders in the autonomic nervous system, the second included patients with severe autonomic disorders. The survey methods included a clinical questionnaire and a questionnaire. The patients' condition was assessed according to questionnaires: Epworth Sleepiness Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, Subjective Sleep Characteristics Scale (Ya.I. Levin), questionnaire for evaluating vegetative disorders (A.M. Veyn), scoring subjective sleep characteristics.

Results and conclusion. The administration of Phenazepam® significantly reduced anxiety in patients. Decreased the time of falling asleep, the duration of sleep increased, the number of awakenings decreased, the overall assessment of the quality of sleep, the morning feeling improved. Dosage of Phenazepam® 1 mg was more effective both for all subjective characteristics of sleep, and for depressiveness, anxiety and vegetative manifestations. Dosage of Phenazepam® 0.5 mg had a positive effect on sleep quality. Phenazepam® significantly reduced the manifestations of autonomic dysfunction in patients with initially minor disorders without having a significant effect on the manifestations of autonomic dysfunction in patients with severe autonomic disorders.

Key words: insomnia, anxiety, therapy, Phenazepam.

Введение

Инсомния представляет собой нарушения засыпания, качества ночного сна и качества бодрствования. Последнее проявляется нарушениями деятельности нервно-психической и соматической сфер. Распространенность инсомнии колеблется от 20 до 35 % в популяции [1-3], неудовлетворенность качеством сна отмечается у 45 % населения [4]. Инсомния часто является вторичным заболеванием и сопровождается разнообразными соматические, неврологические и психические расстройства. У больных, госпитализированных в стационар, эта коморбидность колеблется от 60 до 96 % [5]. Также известно, что инсомния наиболее тесно связана с тревожно-депрессивными расстройствами, дисфункцией вегетативной нервной системы и пр. [6]. Распространенность инсомний при тревожных расстройствах составляет 50 % [7].

Для коррекции нарушений сна используются нелекарственные методы лечения (когнитивно-поведенческая терапия, фототерапия и др.) и лекарственные подходы [8]. Назначение снотворных средств и препаратов, влияющих на качество ночного сна (транквилизаторов, антидепрессантов и др.), представляет трудную задачу выбора наиболее эффективного и безопасного средства. Основная задача лечения инсомнии заключается в улучшении не только качества ночного сна, но и качества последующего бодрствования. С учетом большой схожести в механизмах патогенеза инсомнии, тревожности и депрессивности выбор препаратов существенно усложняется. Однако необходимо отметить, что одной из частых жалоб у больных инсомнией является высокий уровень тревоги в вечернее время, проявляющийся «боязнью постели», затрудняющей засыпание и приводящей к развитию дисфункциональных убеждений в отношении сна. Именно поэтому использование препаратов, снижающих тревогу, может быть важным подходом в лечении инсомнии. Для терапии

бессонницы в настоящее время используются препараты мелатонина, доксиламина. Но, как известно, они не обладают противотревожным действием и могут оказаться малоэффективными при лечении некоторых форм инсомний, коморбидных с тревожными состояниями [9]. Для лечения нарушений сна также применяются Z-препараты (Z-гипнотики). Помимо отсутствия противотревожного действия, их назначение ограничено условием выписки как препаратов, подлежащих предметно-количественному учету (ПКУ).

Использование транквилизаторов, анксиолитиков и других препаратов, не относящихся к классу гипнотиков и обладающих рядом негативных эффектов (развитие сонливости, привыкания и др.), сильно ограничивает возможность их применения. Это, в свою очередь, требует разработки специальных рекомендаций и адекватных схем их применения в лечении инсомнии. Феназепам® занимает уникальную нишу среди бензодиазепиновых транквилизаторов: имеет самый большой терапевтический коридор (0,5-10 мг) среди всех типичных бензодиазепинов [10], что дает возможность подбора и титрации дозы индивидуально для каждого пациента. Немаловажно, что Феназепам®-бензодиазепин, не включенный в перечень препаратов, подлежащих ПКУ, выписывается на рецептурном бланке 107-1/у. Благодаря наличию как снотворного, так и противотревожного действий имеет преимущества в лечении инсомний, связанных с тревогой, так как способен устранить саму причину нарушений сна.

Целью настоящего открытого исследования было изучить эффективность применения препарата Феназепам® у больных с нарушениями сна в амбулаторной практике.

Материалы и методы

Открытое апробационное сравнительное исследование влияния Феназепама у пациентов с психофизиологической инсомнией длилось 28 дней. Исследуемая

выборка включала 30 пациентов (17 женщин, 13 мужчин) с психофизиологической инсомнией в возрасте от 18 до 65 лет. Длительность инсомнии в среднем составила 41 мес. Средний возраст пациентов составил 44,1 года. Прием Феназепама осуществляется 1 раз в сутки, вне связи с приемом пищи, вечером в 21:00 (за 2 ч до сна) в течение 28 дней. Назначение препарата вечером определялось потребностью снимать повышенный уровень тревожности в вечернее время с целью создания психологической комфортности перед сном; 13 пациентов получали дозу Феназепама 0,5 мг на ночь, 17 пациентов – 1 мг на ночь. Выбор в назначении разных доз пациентам был связан с возникновением побочных эффектов. Доза Феназепама уменьшалась с 1 до 0,5 мг в следующих случаях: при появлении или увеличении дневной сонливости, уменьшении работоспособности, затруднениях утреннего пробуждения и т.д. При отсутствии нежелательных явлений доза Феназепама составляла 1 мг/сут. Исходя из показателей анкеты оценки вегетативных расстройств, включенные в исследование больные, были также разделены на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу (14 пациентов) были включены лица с незначительными функциональными расстройствами вегетативной нервной системы (показатель по шкале Вейна составил менее 30), во 2-ю вошли пациенты (16 человек) с выраженными вегетативными расстройствами (показатель по шкале Вейна составил более 30).

Всем пациентам до начала и после окончания лечения проводилось анкетирование по следующим методикам:

1. Анкета вегетативной дисфункции (АВД), разработанная в отделе патологии вегетативной нервной системы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под руководством профессора А.М. Вейна.
2. Балльная шкала субъективных характеристик сна (ШСХС). Шкала состоит из 5

Таблица 1. Динамика изменений сна и психовегетативных расстройств до и после лечения Феназепамом (среднее количество баллов по шкалам)

Характеристики самочувствия	Шкала	До лечения	После лечения	p
Сонливость	ESS	5,1	2,1	0,005
Тревожность	HADS	9,7	6,3	0,005
Депрессивность	HADS	7,6	6,1	0,03
Вегетативная дисфункция	АВД	31,7	20,5	0,001
Выраженность инсомнии (суммарный балл)	ШСХС	17,4	22,6	0,001
Длительность засыпания	ШСХС	2,3	3,7	0,001
Время сна	ШСХС	2,6	3,4	0,001
Количество пробуждений	ШСХС	3,5	4,3	0,001
Качество сна	ШСХС	2,9	3,6	0,001
Качество пробуждения	ШСХС	2,6	3,5	0,001
Количество сновидений	ШСХС	3,5	4,3	0,057

пунктов, каждый пункт оценивается по 5-балльной шкале. Максимальная суммарная оценка – 30 баллов, 22 и более баллов – это показатели, характерные для здоровых испытуемых, 19-21 балл – пограничные значения, а показатели менее 19 баллов – признак неблагополучия.

3. Эпвортская шкала сонливости (Epworth Sleepiness Scale – ESS).
4. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS).

При сравнении результатов использовался непараметрический метод Манна–Уитни.

Результаты исследования

Сравнительный анализ с использованием непараметрических методов показал, что назначение Феназепама в вечернее время вне зависимости от дозы существенно улучшает сон и самочувствие пациентов в дневное время. Было выявлено, что после проведенного курса лечения уменьшилось время засыпания, увеличилась продолжительность сна, уменьшилось количество пробуждений, улучшились общая оценка качества сна и утреннее самочувствие. Немаловажно, что Феназепам® достоверно уменьшил дневную сонливость, оказал благотворное влияние на психическую сферу пациентов, уменьшив тревожность и депрессивность. Величина вегетативных расстройств, выявленных у этих пациентов, после курса лечения достигла нормальных значений (табл. 1; рис. 1-4).

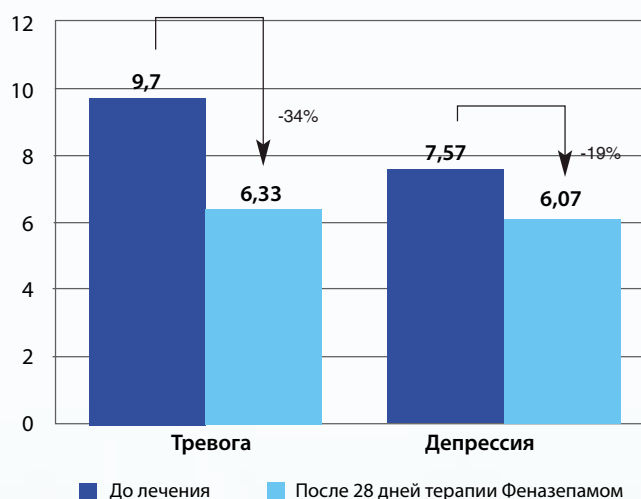


Рисунок 1. Динамика изменения тревожно-депрессивных нарушений после терапии Феназепамом (баллы по HADS)



Рисунок 2. Динамика изменения выраженности инсомнии после терапии Феназепамом (баллы по ШСХС)

Примечание. Шкала состоит из 5 пунктов, каждый пункт оценивается по 5-балльной шкале. Максимальная суммарная оценка – 30 баллов, 22 и более баллов – это показатели, характерные для здоровых испытуемых, 19–21 балл – пограничные значения, а показатели менее 19 баллов – признак неблагополучия

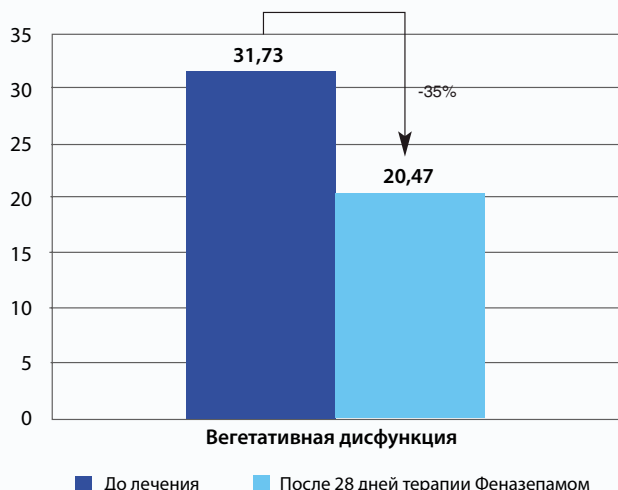


Рисунок 3. Динамика изменения выраженности вегетативных нарушений после терапии Феназепамом (баллы по ESS)

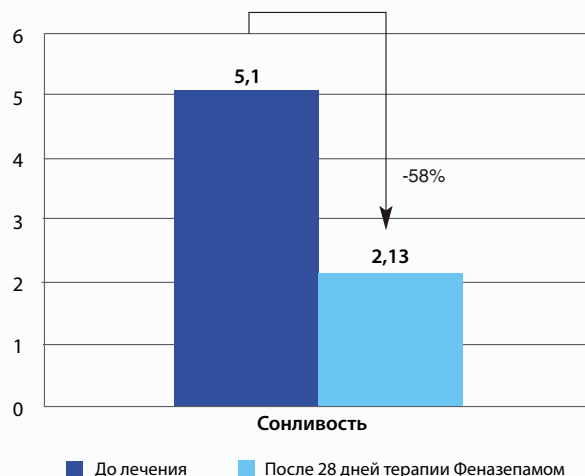


Рисунок 4. Динамика изменения выраженности сонливости после терапии Феназепамом (баллы по ESS)

С учетом того, что пациенты принимали разные дозы препарата, было важно оценить эффективность дозы Феназепама и степень ее влияния на исследуемые характеристики самочувствия.

Было выявлено, что эффект от приема препарата у пациентов на терапии 0,5 или 1 мг Феназепама различается.

Меньшая доза препарата оказала положительное влияние на качество сна в целом, на время засыпания, способствовала уменьшению дневной сонливости, при этом на уровень тревожности, депрессивности и вегетативные расстройства достоверно не повлияла (табл. 2).

Доза Феназепама 1 мг оказалась

более эффективной как в отношении всех субъективных характеристик сна, так и в отношении редукции тревожно-депрессивных и вегетативных проявлений (табл. 3).

Таким образом, дозировка 0,5 мг Феназепама положительно влияет на засыпание и качество сна, тогда как Феназепам® в дозе 1 мг на ночь оказывает более значимое положительное влияние как на оценку пациентами своего сна, так и на психовегетативный синдром.

После разделения обследованных больных на 2 подгруппы (пациентов с незначительными расстройствами в работе вегетативной нервной системы и пациентов с выраженными вегетативными рас-

стройствами) было показано, что терапия Феназепамом дала положительный результат. В 1-й подгруппе у пациентов практически нормализовались все исследуемые параметры и, в частности, существенно уменьшились проявления вегетативной дисфункции, уменьшилась тревога, улучшились показатели качества ночного сна (табл. 4).

У пациентов 2-й подгруппы улучшилось самочувствие, однако полной нормализации в вегетативной сфере отмечено не было (табл. 5). Вегетативные показатели снизились незначительно, а уровень тревоги снизился недостаточно.

Таблица 2. Динамика изменений сна и психовегетативных расстройств до и после лечения Феназепамом в дозе 0,5 мг (среднее количество баллов по шкалам)

Характеристики самочувствия	Шкала	До лечения	После лечения	p
Сонливость	ESS	9,1	3,0	0,01
Тревожность	HADS	10,2	7,6	0,34
Депрессивность	HADS	6,6	6,0	0,71
Вегетативная дисфункция	ABD	31,8	23,0	0,17
Выраженность инсомнии (суммарный балл)	ШСХС	17,1	21,1	0,02
Длительность засыпания	ШСХС	2,6	3,6	0,03
Время сна	ШСХС	2,6	3,1	0,10
Количество пробуждений	ШСХС	3,1	3,6	0,44
Качество сна	ШСХС	2,8	3,6	0,04
Качество пробуждения	ШСХС	2,6	3,6	0,05
Количество сновидений	ШСХС	3,4	3,7	0,84

Таблица 3. Динамика изменений сна и психовегетативных расстройств до и после лечения Феназепамом в дозе 1 мг (среднее количество баллов по шкалам)

Характеристики самочувствия	Шкала	До лечения	После лечения	p
Сонливость	ESS	3,8	1,8	0,06
Тревожность	HADS	8,9	5,9	0,006
Депрессивность	HADS	7,8	6,0	0,022
Вегетативная дисфункция	ВД	31,7	19,6	0,001
Выраженность инсомнии (суммарный балл)	ШСХС	17,4	23,0	0,001
Длительность засыпания	ШСХС	2,2	3,7	0,001
Время сна	ШСХС	2,5	3,4	0,001
Количество пробуждений	ШСХС	3,5	4,4	0,001
Качество сна	ШСХС	2,9	3,6	0,018
Качество пробуждения	ШСХС	2,6	3,4	0,001
Количество сновидений	ШСХС	3,7	4,3	0,084

Таблица 4. Динамика изменений сна и психовегетативных расстройств до и после лечения Феназепамом при минимальных изменениях в вегетативной сфере (среднее количество баллов по шкалам)

Характеристики самочувствия	Шкала	До лечения	После лечения	p
Сонливость	ESS	4,3	2,4	0,07
Тревожность	HADS	8,7	5,9	0,01
Депрессивность	HADS	7,3	6,2	0,21
Вегетативная дисфункция	АВД	24,2	17,4	0,002
Выраженность инсомнии (суммарный балл)	ШСХС	16,7	22,6	0,001
Длительность засыпания	ШСХС	2,0	3,8	0,009
Время сна	ШСХС	2,2	3,3	0,008
Количество пробуждений	ШСХС	3,5	4,2	0,03
Качество сна	ШСХС	2,8	3,7	0,001
Качество пробуждения	ШСХС	2,5	3,4	0,01
Количество сновидений	ШСХС	3,6	4,1	0,06

Таблица 5. Динамика изменений сна и психовегетативных расстройств до и после лечения Феназепамом при выраженных изменениях в вегетативной сфере (среднее количество баллов по шкалам)

Характеристики самочувствия	Шкала	До лечения	После лечения	p
Сонливость	ESS	6,1	1,0	0,06
Тревожность	HADS	10,0	8,6	0,58
Депрессивность	HADS	7,8	5,2	0,03
Вегетативная дисфункция	АВД	41,4	35,6	0,02
Выраженность инсомнии (суммарный балл)	ШСХС	18,1	22,8	0,01
Длительность засыпания	ШСХС	2,7	3,6	0,15
Время сна	ШСХС	3,0	3,8	0,08
Количество пробуждений	ШСХС	3,3	4,6	0,02
Качество сна	ШСХС	3,0	3,4	0,37
Качество пробуждения	ШСХС	2,7	3,8	0,002
Количество сновидений	ШСХС	3,8	3,3	0,96

Таким образом, использованный подход к подбору дозы Феназепама позволил избежать некоторых негативных побочных эффектов, оказав вне зависимости от дозы положительное влияние на самочувствие больных, которое заключалось в снижении уровня тревожно-депрессивных расстройств, субъективном улучшении качества сна и уменьшении выраженности вегетативной дисфункции.

Выводы

Назначение Феназепама пациентам с психофизиологической инсомнией оказало позитивное влияние на сон за счет сокращения времени засыпания, увеличения продолжительности сна, уменьшения количества пробуждений. Улучшились общая оценка качества сна и утреннее самочувствие. Также Феназепам® уменьшил величину вегетативных расстройств, выраженность тревожно-депрессивных нарушений.

Прием дозировки Феназепама 0,5 мг существенно улучшает сон, но на улучшение психовегетативного статуса практически не влияет, тогда как большая доза – 1 мг Феназепама – значимо уменьшает психовегетативные проявления, сопутствующие инсомнии. Вегетативные расстройства на фоне приема Феназепама достоверно уменьшаются, но не достигают нормальных значений у больных с исходно выраженными проявлениями.

Список литературы:

1. Kryger MH, Roth Th, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th Edition. Elsevier, 2017.
2. Weissman MM, Greenwald S, Nino-Murcia G, Dement WC. The morbidity of insomnia un-complicated by psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 1997; 19 (4): 245–50.
3. Ohayon MM. Prevalence of DSM-IV diagnostic criteria of insomnia: distinguishing insomnia related to mental disorders from sleep disorders. *J Psychiatr Res* 1997; 31 (3): 333–46.
4. Вейн А.М., Хехт К. Сон Человека. Физиология И Патология. М., 1989. / Vein A.M., Khekht K. Son Cheloveka. *Fiziologiya I Patologiya*. М., 1989. [In Russian]
5. Вейн А.М., Колобов С.В., Ковров Г.В., Посохов С.И. Нарушения ночного сна, вегетативные и депрессивные расстройства у стационарных больных. *врач*. 2004; 6: 40–1. / Vein A.M., Kolobov S.V., Kovrov G.V., Posokhov S.I. *Narusheniia nochnogo sna, vegetativnye i depressivnye rasstroistva u statsionarnykh bol'nykh*. *Vrach*. 2004; 6: 40–1. [in Russian]
6. Лебедев М.А., Палатов С.Ю., Ковров Г.В. Неврозы (клиника, динамика, терапия). *рмж*. 2013; 21 (3): 165–8. / Lebedev M.A., Palatov S.Iu., Kovrov G.V. *Nevrozy (klinika, dinamika, terapiia)*. *RMZh*. 2013; 21 (3): 165–8. [in Russian]
7. Ковров Г.В., Лебедев М.А., Палатов С.Ю. и др. Нарушения сна при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах. *рус. мед. журн*. 2015; 23 (10): 530–4. / Kovrov G.V., Lebedev M.A., Palatov S.Iu. i dr. *Narusheniia sna pri trevozhnykh i trevozhno-depressivnykh rasstroistvakh*. *Rus. med. zhurn*. 2015; 23 (10): 530–4. [in Russian]
8. Ковров Г.В., Лебедев М.А., Палатов С.Ю. Инсомния в амбулаторной практике. *мед. совет*. 2013; 4–2: 24–32. / Kovrov G.V., Lebedev M.A., Palatov S.Iu. *Insomniia v ambulatornoi praktike*. *Med. sovet*. 2013; 4–2: 24–32. [in Russian]
9. Ковров Г.В., Мачулина А.И., Любшина О.В. Перспективы применения донормила в лечении инсомнии. *рмж*. 2007; 24: 1788. / Kovrov G.V., Machulina A.I., Liubshina O.V. *Perspektivy primeneniia Donormila v lechenii insomnii*. *RMZh*. 2007; 24: 1788. [in Russian]
10. Середенин С.Б. и др. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. М.: Наука, 2007. /Seredenin S.B. i dr. *Fenazepam: 25 let v meditsinskoj praktike*. М.: Nauka, 2007. [in Russian]

Впервые опубликовано в журнале «Consilium Medicum», 2017; 19 (9): 31–36.

Феназепам®

ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ В ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОГИ И БЕССОННИЦЫ



- ✓ **Эффективно устраняет все виды расстройств сна¹**
- ✓ **Выраженное противотревожное и снотворное действие¹**
- ✓ **Возможность подобрать индивидуальную дозу (0,5; 1; 2,5 мг)²**

Информация для специалистов здравоохранения

Краткая версия инструкции по медицинскому применению препарата Феназепам®

Лекарственная форма: таблетки 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг. **Показания к применению:** невротические, невротоподобные психопатические, психопатоподобные и другие состояния, сопровождающиеся тревогой, страхом, повышенной раздражительностью, напряженностью, эмоциональной лабильностью; реактивные психозы, ипохондрически-сенестопатический синдром (в том числе резистентный к действию других транквилизаторов), вегетативные дисфункции и расстройства сна; как противосудорожное средство препарат применяют для лечения больных височной и миоклонической эпилепсией; в неврологической практике феназепам применяют для лечения гиперкинезов и тиков, ригидности мышц, вегетативной лабильности. **Способ применения и дозы.** *Препарат назначают внутрь.* При нарушениях сна 0,5 мг за 20-30 минут до сна. Для лечения невротических, психопатических, невротоподобных и психопатоподобных состояний начальная доза составляет 0,5-1 мг 2-3 раза в день. Через 2-4 дня с учетом эффективности и переносимости препарата доза может быть увеличена до 4-6 мг/сут. При выраженном эмоциональном возбуждении, сопровождаемом страхом, тревогой лечение начинают с дозы 3 мг/сут, быстро наращивая дозу до получения терапевтического эффекта. При лечении эпилепсии доза составляет 2-10 мг/сут. Для лечения алкогольной абстиненции феназепам назначают в дозе 2-5 мг/сут. Средняя суточная доза составляет 1,5-5 мг, её разделяют на 2-3 приема, обычно по 0,5-1 мг утром и днем и до 2,5 мг на ночь. В неврологической практике при заболеваниях с мышечным гипертонусом препарат назначают по 2-3 мг 1-2 раза/сут. **Максимальная суточная доза - 10 мг.** Рекомендуется применять наименьшие терапевтические дозы. Во избежание развития лекарственной зависимости, при курсовом лечении продолжительность применения феназепам, как и других бензодиазепинов составляет 2 недели (в отдельных случаях длительность лечения может быть увеличена до 2 месяцев). При отмене препарата дозу уменьшают постепенно. **Противопоказания:** кома, шок, миастения; закрытоугольная глаукома (острый приступ или предрасположенность); острые отравления алкоголем (с ослаблением жизненно важных функций), наркотическими анальгетиками и снотворными средствами; тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (возможно усиление дыхательной недостаточности), острая дыхательная недостаточность, астма; тяжелая депрессия (могут проявляться суицидальные наклонности); гиперчувствительность, в том числе к другим бензодиазепинам и вспомогательным компонентам препарата; беременность (особенно I триместр) и период лактации; астеня, кахексия; тяжелые нарушения функции печени и почек; употребление алкоголя во время лечения; детский и подростковый возраст до 18 лет. **Лекарственные взаимодействия.** При одновременном применении Феназепам® снижает эффективность леводопы у больных паркинсонизмом. Может повышать токсичность зидовудина. Отмечается взаимное усиление эффекта при одновременном применении антипсихотических, противосудорожных или снотворных средств, а также центральных миорелаксантов, наркотических анальгетиков, этанола. Ингибиторы микросомального окисления повышают риск развития токсических эффектов. Индукторы микросомальных ферментов уменьшают эффективность. Увеличивает концентрацию имипрамина в сыворотке крови. При одновременном применении с антигипертензивными средствами возможно усиление антигипертензивного действия. На фоне одновременного назначения клоzapина возможно усиление угнетения дыхания. Метаболизм бензодиазепинов замедляют пероральные контрацептивные средства. **Особые указания.** Препарат содержит лактозы моногидрат, в связи с этим при наследственной непереносимости лактозы, дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции его следует применять с осторожностью. *С осторожностью* применять при печеночной и/или почечной недостаточности, церебральной и спинальной атаксии, лекарственной зависимости в анамнезе, склонности к злоупотреблению психоактивными лекарственными средствами, гиперкинезах, органических заболеваниях головного мозга, психозе (возможны парадоксальные реакции), гипопроотеинемии, ночном апноэ (установленном или предполагаемом), пациентам пожилого возраста. В процессе лечения пациентам категорически запрещается употребление этанола. **Применение во время беременности и период лактации.** В период беременности применяют только по «жизненным» показаниям. Оказывает токсическое действие на плод и увеличивает риск развития врожденных пороков при применении в I триместре беременности. Прием терапевтических доз в более поздние сроки беременности может вызвать угнетение ЦНС новорожденного. Постоянное применение во время беременности может приводить к физической зависимости с развитием синдрома «отмены» у новорожденного. Использование непосредственно перед родами или во время родов может вызывать у новорожденного угнетение дыхания, снижение мышечного тонуса, гипотонию, гипотермию и слабый акт сосания (синдром «вялого ребенка»). **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.** Феназепам противопоказан во время работы водителям транспорта и другим лицам, выполняющим работу, требующую быстрых реакций и точных движений. **Срок хранения** 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек** по рецепту.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ПОЛНУЮ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА!

1. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов, В. П. Жердев «Феназепам. 25 лет в медицинской практике». М, Наука 2007.
2. Инструкция по применению



Представительство Акционерного общества
«Валента Фармацевтика»
Республика Казахстан, 050009,
г. Алматы, пр.Абая, д.151, оф.1106

PK-LC-5N015487 от 06.06.2018 г. до 06.06.2023 г.
PK-LC-5N015489 от 07.06.2018 г. до 07.06.2023 г.
PK-LC-5N015490 от 07.06.2018 г. до 07.06.2023 г.



Миастения: современное состояние вопроса



С.Т. Туруспекова¹, Е.С. Нургужаев¹, Р.Б. Нуржанова¹,
Б.К. Демесинова¹, А.Ж. Кудебаева²

¹ КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, кафедра нервных болезней с курсом нейрохирургии, Алматы, Казахстан

² КазМУНО, кафедра неврологии, Алматы, Казахстан

Миастения (болезнь Эрба – Гольдфлама – Жолли) – тяжелое хроническое прогрессирующее ауто-иммунное заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи вследствие образования аутоантител к различным аутоантигенным эпитопам периферического нейромышечного аппарата, клинически проявляющееся слабостью и патологической мышечной утомляемостью. Мутации в белках нервно-мышечных соединений могут приводить к развитию врожденных миастенических синдромов [1–3].

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению распространенности миастении, если в 60-е годы XX столетия она наблюдалась на уровне 0,5-5 случаев на 100000 населения, то в настоящее время она достигла 10-24 на 100000 [4,5]. Наиболее изучены эпидемиологические особенности миастении в Беларуси, Италии, Сербии, Дании, Великобритании, Ирландии, Швеции, Китае, Японии, США, где распространенность заболевания варьирует до 24-32 на 100 тыс. населения. Например, в Италии за последние 20 лет отмечен рост заболеваемости миастенией с 6,2 до 11,1 на 100 тыс. жителей [6,7]. Подсчет общей заболеваемости и распространенности миастении за рубежом основывается на 55 исследованиях в период с 1950 по 2007 гг. За этот период обобщенная частота заболевания составила 0,53 на 100000 населения в год, а распространенность – 7,77 случаев на 100000 населения [7]. В России данные представлены отдельными популяционными исследованиями, наиболее изучена эпидемиологическая ситуация в тех регионах, где созданы миастенические центры и ведутся регистры пациентов с данным заболеванием: Московская об-

ласть – 8,95 на 100 тыс. населения; Ленинградская область – 5,4 на 100 тыс. населения; Самарская область – 9,7 на 100 тыс. населения; Республика Коми – 5,03 на 100 тыс. населения [6, 8].

В нашей стране полномасштабных эпидемиологических исследований по изучению распространенности и клинических особенностей миастении не проводилось. Тем не менее, в последнее время наблюдается негативная динамика по ситуации с миастенией, которая тревожит неврологов и других специалистов медицинского профиля. Так, всего за полгода в Республике Казахстан с 1 января 2019 по 1 июля 2019 года количество лиц, состоящих на диспансерном учете с диагнозом Миастения Гравис (МГ) выросло с 1011 до 1187 человек. В Алматы количество лиц за два года 2017-2019 выросло на 24 % у больных 18 лет и старше, на – 32 % у больных 60 лет и старше. По данным электронного реестра пациентов, по регионам наибольшее количество больных зарегистрировано в Алматы, 112 человек, на втором месте – Восточно-Казахстанская область, 103 пациента, затем Алматинская область – 95, Караган-

динская область – 72, Туркестанская область – 70, город Нур-Султан – 64, Павлодарская область – 47, Актюбинская область – 46, Северо-Казахстанская область – 43, город Шымкент – 41, Костанайская область – 40, Западно-Казахстанская область – 39, Жамбылская и Атырауская области – 34, Кызылординская область – 23, Мангистауская область – 15. Исследования распространенности и заболеваемости миастении являются необходимым этапом в работе по повышению эффективности диагностики и лечения данной патологии, чтобы определить потребность населения в специализированных видах медицинской помощи. Результаты этих исследований могут быть использованы для оптимизации ведения пациентов с МГ.

Заболевание быстро приводит к нарушению трудоспособности и к инвалидизации, снижению качества жизни больных, что обуславливает высокую медицинскую и социальную значимость проблемы. Кроме того, миастения с трудом распознается и диагностируется (вариабельность), по данным литературы – на один диагностируемый случай приходится два нераспознанных, процент ошибок при первичном обра-

щении колеблется от 20 до 75 [8,9]. Этим можно объяснить несопоставимость статистических данных о распространенности и частоте МГ.

При миастении антитела и аутореактивные Т-клетки поражают антигенные мишени полипептидной природы, расположенные на постсинаптической мембране и в мышечной клетке. К этим мишеням относятся: мышечный ацетилхолиновый рецептор (АХР), мышечно-специфическая тирозинкиназа (МиБК), риаодиновый рецептор (ЯуЯ), титин-протеин, некоторые цитокины, ганглиозиды миелина нервной ткани и другие белковые структуры [8-11].

Пик заболеваемости приходится на самый трудоспособный возраст 20-40 лет. В настоящее время отмечен значительный рост развития миастении у пожилых людей, что придает этой патологии большую медико-социальную значимость. Среди заболевших – женщин в 3 раза больше, чем мужчин. Однако у пациентов возрастной группы старше 50 лет соотношение женщин и мужчин почти выравнивается – 1:0,85 [12, 13]. У большинства больных наблюдается прогрессирующее течение и часто сопровождается кризовым обострением. Как правило, МГ с хроническим течением вызывает наибольшие диагностические трудности. Нередко в этих случаях диагноз ставится спустя 10-20 лет и более от начала заболевания. Диагностика миастении у пожилых людей является наиболее проблематичной ввиду того, что мышечная слабость в данном возрасте расценивается врачами как симптом других заболеваний: болезнь двигательного нейрона, инсульт, полиневропатия, хроническая обструктивная болезнь легких и др. В некоторых случаях миастения может сочетаться с данными патологиями, поэтому существует риск того, что диагноз «миастения» не будет установлен [14, 15]. Причем, как правило, развитию миастении предшествуют различного рода патологические процессы, связанные с соматическими заболеваниями [16, 17].

Именно при поздней миастении, поражающей людей в возрасте 60 лет и старше, V.L. Vuc соавторы у 1,3 % наблюдали злокачественное течение [18]. По данным A. Storm-Mathisen летальность у лиц старше 60 лет достигает 48,3 % [15].

Одной из важных особенностей миастении, как указывалось выше, является хроническое течение с обострениями и ремиссиями и возможным развитием тяжелых состояний – кризов. Криз – внезапное стремительное ухудшение нервно-мышечной передачи, приводящее к значительной слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры. Именно с ними связана летальность больных миастенией, которая в настоящее время составляет 4–8 % [4,16,17]. Почти у 10 % больных наблюдается злокачественное течение и характеризуется чаще всего острым началом и склонностью к дыхательным нарушениям. Дыхательная недостаточность приводит к летальному исходу у 10-14 % больных генерализованной миастенией [9]. Также, любая из форм МГ, чаще под влиянием инфекции, может принять злокачественный характер.

Патогномоничные клинико-физиологические маркеры миастении, следующие:

- Синдром мышечной слабости и патологической мышечной утомляемости.
- Драматическая реакция на ингибиторы ацетилхолинэстеразы.
- Избирательное поражение отдельных мышечных групп.
- Ремиттирующее течение.
- Положительный результат декремент-теста при электронейромиографии.
- Антитела к АСhR (генерализованной формой миастении в 85 %, специфичность 97-98 %).
- У 15 % пациентов находят другие антитела (MuSK, anti-titin, anti-RyR).
- У 10-13 % специфических антител не находят.

Несмотря на то, что у 3-10 % больных МГ не выявляются антитела к АСhR, тем не менее доказать роль антител в этих случаях также

можно введением сыворотки больных экспериментальным животным, индуцируя у них МГ. Показана роль ауто-АСhR антител в индукции мышечной дегенерации у больных с МГ. Таким образом, антитело-негативная МГ на самом деле является антитело-индуцированным аутоиммунным заболеванием [9].

Роль тимуса в развитии МГ до сих пор дискуссионна. Установлено, что тимические нарушения четко ассоциируются с МГ, но природа этих связей не определена. Вилочковая железа является центральным органом созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов. В патогенезе миастении она, возможно, играет несомненную роль, так как ее патологию выявляют более чем у 80 % пациентов с генерализованной формой миастении, положительной в отношении антител к АхР. Патологические изменения вилочковой железы также были отмечены у некоторых пациентов с антителами к LRP4 [19]. Однако, тимомы и другие патологии вилочковой железы редко встречаются при MuSK-ассоциированной миастении [20, 21], и данные об изменениях тимуса с антителами к агрину еще не были описаны [22, 23]. Предполагают, что вилочковая железа ответственна за запуск аутоиммунного процесса лишь в начале заболевания, а затем «производство» антител продолжают другие компоненты ретикулоэндотелиальной системы. Этим пытаются объяснить прогрессирование МГ у ряда больных после тимэктомии [9]. Тимус чувствителен к различным инфекциям, участие инфекционного агента в патогенезе миастении вполне возможно. В-клетки, инфицированные вирусом Эпштейн-Барра, были выявлены в тимусе у пациентов с миастенией, но в более поздних исследованиях эти данные не были подтверждены [24, 25]. Другие вирусы, как вирусы Западного Нила и Зика, также были связаны с миастенией [26]. Противоопухольевая иммунотерапия также может вызвать развитие миастении, как и другие аутоиммунные и ревматические заболевания [27,28].

Первые попытки лечения миастении начались в 30-х годах XX века. Большой шаг вперед произошел в 1934 г., когда Mary Walker поняла, что симптомы миастении похожи на симптомы отравления кураре, последствия которого лечили физостигмином, ингибитором холинэстеразы. Она показала, что физостигмин быстро облегчает симптомы миастении [29], тем самым доказав, что антихолинэстеразные препараты являются одними из основных препаратов в лечении миастении. Современные рекомендации терапии заболевания включают в себя применение антихолинэстеразных препаратов, иммуносупрессоров, плазмафереза, иммуноглобулинов и тимэктомии [30,31].

Большинство пациентов на постоянной основе получают иммуносупрессивные препараты и преднизолон, хотя эти лекарственные средства имеют целый ряд побочных эффектов [32]. Эффективность плазмафереза при лечении тяжелых форм миастении, угрозе развития или непосредственно при миастеническом кризе, а также при необходимости проведения хирургического лечения была подтверждена многими исследованиями [33-35]. Сравнительные исследования эффективности и безопасности плазмафереза и внутривенных иммуноглобулинов показали их сопоставимость, однако у пожилых больных на фоне присоединения инфекционных осложнений введение иммуноглобулинов является предпочтительным [36-38].

Из вышеизложенного ясно, что

болезнь Эрба – Гольдфлама – Жолли – редкое тяжелое хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, при котором существует необходимость в систематическом лечении и наблюдении. Другими словами, МГ вполне отвечает критериям орфанных заболеваний. В Кодексе Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI «О здоровье народа и системе здравоохранения» в Статье 177. Оказание медицинской помощи при орфанных заболеваниях (Параграф 2) говорится буквально следующее: «К орфанным (редким) заболеваниям относятся редкие тяжелые болезни, угрожающие жизни человека или приводящие к инвалидности, частота которых не превышает официально определенного уровня. Лечение орфанных заболеваний осуществляется в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи». На наш взгляд, МГ следует внести в список орфанных заболеваний, как это сделано, например, у наших соседей – Российской Федерации, Республике Молдова и других. Это позволит найти резервы и поддержку со стороны государства для стимуляции их исследований и создания лекарств для них. Так как редкие, орфанные заболевания – это заболевания, затрагивающие небольшую часть популяции, то пациенты с подобной патологией часто чувствуют себя отринутыми и «потерянными» в мире ввиду того, что такие болезни, как правило, не входят в приоритетные программы здравоохранения.

Таким образом, современные представления о неоднородности

патофизиологических механизмов миастении указывают на неоднородность эффекта основных видов лечения для различных больных: от полного выздоровления у одних пациентов, небольшого улучшения или отсутствия эффекта у других до развития обострений заболевания с миастеническими кризами у третьих.

В свою очередь, это диктует необходимость своевременной диагностики и лечения, поиска дополнительно патогенетически обоснованной терапии заболевания, требует уточнения критериев целесообразности проведения таких важных мероприятий, как тимэктомия, внутривенное введение высоких доз глюкокортикоидных стероидов, оправданность назначения дорогостоящих цитостатических иммуносупрессантов и человеческих иммуноглобулинов, что должно найти свое отражение в изменениях действующего Клинического протокола РК от 29 ноября 2016 года.

В настоящий момент назрела острая потребность создания миастенического центра (возможно – единого объединенного центра аутоиммунных (орфанных) заболеваний), что возможно на базе Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, который мог бы взять на себя координирование консультативно-диагностической, лечебной, образовательной и экспертной функций. Все указанное является необходимой основой для оптимизации диагностических и лечебных мероприятий, прогнозирования течения и исходов заболевания, оценки социального ущерба и экономических затрат.

Список литературы:

1. Engel A. G., Sine A. M. Current understanding of congenital myasthenic syndromes // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 308 – 321.
2. Palace J., Beeson D. The congenital myasthenic syndromes // *J.Neuroimmunol.* – 2008. – Vol. 201 – 202. – P. 2–5.
3. Школьник В.М., Кальбус А.И., Бараненко А.Н., Погорелов А.В.// Миастения: современные подходы к диагностике и лечению. Украинский неврологический журнал.– 2014.– № 2.– С. 12–17
4. Melzer N., Ruck T., Fuhr P., Gold R., Hohlfeld R., Marx A. et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society // *Journal of Neurology.* – 2016. – Vol. 263. – P. 1473-1494.
5. Алексеева Т.М., Косачев В.Д., Халмурзина А.Н. Клинико-иммунологические особенности миастении и подходы к ее терапии у лиц пожилого возраста // *Нервно-мышечные болезни.* – 2016. – № 6. – С.10-16.
6. Алексеева Т.М., Крючкова В.В., Стучевская Т.Р., Халмурзина А.Н. Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни.* 2018;8(3):12-18.
7. Carr, A.S.A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis / A.S. Carr [et al.] // *BMC Neurol.* – 2010. – № 18 (10). – P. 46–47.

8. Хуршилов А.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика миастении в Ленинградской области // Диссертация канд. мед. наук. СПб., 2017. – 116 с.
9. Пономарева Е. Н., Кузьменко О. И., Синевич П. А. Миастения гравис (эпидемиология, клинические формы, современный взгляд на патогенез) Медицинские новости. – 1998. – №9. – С. 3-7. 2.
10. Гехт Б. М. Роль антител к ацетилхолиновому рецептору в патогенезе миастении / Б.М. Гехт, В.Б. Ланцова, Е.К. Сепп // Неврологический журнал. – 2002. – Т. 8. – Приложение 1. – С. 35-37.
11. Дедаев С. И. Значение антител к ацетилхолиновым рецепторам в оценке эффективности лечения больных миастенией // Диссертация канд. мед. наук. М., 2012. – 130 с.
12. Vincent A., Palace J., Hilton-Jones D. Myasthenia gravis // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 2122 – 2128.
13. Лапшина О.В., Седьшев Д.В., Беляков К.М., Антипенко Е.А., Густов А.В. Особенности течения миастенического криза при позднем дебюте заболевания // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4.
14. Strobel P., Storm-Mathisen A., Moritz R., Leite M.I., Willcox N., Chuang W.Y., Gold R., Nix W., Schalke B., Kiefer R., Muller-Hermelink H.K., Jaretzki I.A., Newsom-Davis J., Marx A. The ageing and myasthenic thymus: a morphometric study validating a standard procedure in the histological workup of thymic specimens // Journal of Neuroimmunology. – 2000. – Vol. 201–202. – P. 64-73.
15. Aarli J.A. Myasthenia gravis in the elderly: is it different? // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2008. – Vol. 1132. – P. 238-243
16. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология: Национальное руководство / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1064 с.
17. Liu Z., Lai Y., Yao S., Feng H., Zou J., Liu W., Lei Y., Zhu H., Cheng C. Clinical outcomes of thymectomy in myasthenia gravis patients with a history of crisis // World Journal of Surgery. – 2016. – Vol. 40(11). – P. 2681-2687.
18. WHO. World Health Organization Reproductive Health Library. 2003. Geneva, World Health Organization. – URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e>
19. Verschuuren J.J., Huijbers M.G., Plomp J.J., et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. Autoimmun. Rev. 2013; 12(9): 918–923.
20. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F, Bartoccioni E, Evoli A. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. Neurology. 2005; 64:536–538
21. Leite MI, Strobel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, Gold R, Niks EH, Berrih-Aknin S, Scaravilli F, Canelhas A, Marx A, Newsom-Davis J, Willcox N, Vincent A. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. Ann Neurol. 2005;57:444–448
22. Gasperi C, Melms A, Schoser B, Zhang Y, Meltoranta J, Risson V, Schaeffer L, Schalke B, Kroger S. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. Neurology. 2014; 82:1976–1983.
23. Zhang B, Shen C, Bealmeas B, Ragheb S, Xiong WC, Lewis RA, Lisak RP, Mei L. Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. PLoS One. 2014;9: e91816
24. Cavalcante, P. et al. Epstein-barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus. Ann. Neurol. 67, 726–738 (2010).
25. Meyer, M. et al. Lack of evidence for epstein-barr virus infection in myasthenia gravis thymus. Ann. Neurol. 70, 515–518 (2011).
26. Gilhus, N. E., Romi, F., Hong, Y. & Skeie, G. O. Myasthenia gravis and infectious disease. J. Neurol. 265, 1251–1258 (2018)
27. Kao, J. C., Brickshawana, A. & Liewluck, T. Neuromuscular complications of programmed cell death-1 (PD-1) inhibitors. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 18, 63 (2018).
28. Benfaremo, D., Manfredi, L., Luchetti, M. M. & Gabrielli, A. Musculoskeletal and rheumatic diseases induced by immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. Curr. Drug Safety 13, 150–164 (2018)
29. Walker, M.B. 1935. Case showing the effect of prostigmin on myasthenia gravis. Proc. R. Soc. Med. 28:759-761
30. Evoli A, Antonini G, Antozzi C, et al. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Neurol Sci 2019; 40:1111–1124.
31. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. Neurology 2016; 87:419–425.
32. Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, et al. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. Neuropsychiatr Dis Treat 2011; 7:151–160
33. Ebadi H., Barth D., Bril V. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve 2013; 47(4): 510-514.
34. Qureshi A., Suri M. Plasma exchange for treatment of myasthenia gravis pathophysiologic basis and clinical experience. Ther. Apher. 2000; 4(4): 280-286.
35. Usmani A, Kwan L, Wahib-Khalil D, et al. Excellent response to therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis patients irrespective of antibody status. J Clin Apher 2019; 34:416–422.
36. Barth D., Nabavi Nouri M., Ng E. et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology 2011; 76(23): 2017-2023.
37. Liu J.F., Wang W.X., Xue J. et al. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis. Ther. Apher. Dial. 2010; 14(2): 153-160.
38. Mandawat A., Kaminski H.J., Cutter G. et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. Ann. Neurol. 2010; 68(6): 797-805.

Гипертензивная энцефалопатия как начальная стадия хронической ишемии мозга – последовательная терапия



Л.Б. Куанова
Корпоративный Фонд «University Medical Center» Назарбаев Университет,
Нур-Султан, Казахстан

Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как фактор риска для целого ряда церебральных неблагоприятных результатов – от мягкого снижения когнитивных функций до деменции. Неопределенная на сегодняшний день терапия индуцированных гипертонией цереброваскулярных осложнений диктует необходимость понимания механизмов, лежащих в их основе, расширения схемы терапии. Появляется все больше доказательств того, что изменения в сосудисто-нервной единице, гипертрофическое ремоделирование сосудов играют ключевую роль в патобиологии хронической гипертензивной энцефалопатии. Нервно-сосудистая единица является основной мишенью для вредных эффектов сосудистых факторов риска, способствующих развитию начальных нарушений мозгового кровообращения. Гипертрофическое ремоделирование создает неблагоприятную среду для пластичности мозга и влияет на прогноз цереброваскулярной патологии. Результаты клинических исследований показывают, что последовательная схема применения препарата Мексидол (сначала внутривенно или внутримышечно, затем перорально) эффективна в комплексной терапии церебральной дисфункции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертензивная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, Мексидол.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является огромным бременем во всем мире, на которую приходится 10,4 миллиона смертей и 218 миллионов случаев инвалидности. (данные за 2017 год) [1]. Растущее количество фактов подтверждает роль АГ как наиболее значимого модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистых событий, в том числе инсульта, деменции. Мозг является основной мишенью для хронической гипертонии, в силу этого артериальная гипертензия рассматривается как фактор риска для целого ряда когнитивных нарушений – от мягкого снижения когнитивных функций до сосудистой деменции (нарушения в познании, включая память и другие когнитивные области с неблагоприятными последствиями для повседневной работы) [2, 3].

Гипертония вызывает глубокие макроскопические и микроскопи-

ческие изменения паренхимы головного мозга, является основным фактором развития хронической ишемии мозга (ХИМ). Нейровизуализация позволяет видеть несколько изолированных или комбинированных признаков, таких как мелкие субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, увеличение периваскулярного пространства, церебральные микрокреды и атрофия головного мозга, как наиболее распространенные рентгенологические особенности, связанные с хронической артериальной гипертонией [4]. Важно отметить, что характерным проявлением ХИМ считаются лакуны и разрежение белого вещества головного мозга (лейкоареоз), наблюдаемые при рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) вокруг желудочков (перивентрикулярно) и под корой больших по-

лушарий головного мозга (субкортикально) [28].

В долгосрочной перспективе, артериальная гипертензия тесно связана с ухудшением функции головного мозга [5], что лежит в основе общепринятой доктрины о контроле АД в качестве потенциальной терапевтической стратегии для достижения оптимальной перфузии головного мозга и, таким образом, уменьшения возникновения всех проявлений хронической ишемии мозга. ХИМ включает в себя целый спектр заболеваний, синдромов: когнитивные нарушения, астению, тревогу, вегетативные нарушения, двигательные изменения [29].

Тем не менее, основные механизмы, объясняющие поражение мозга при артериальной гипертонии, еще не полностью выяснены. Адекватная терапия на сегодняшний день также не определена. В научном заявлении «Влияние гипертонии на когнитивные функции» Американ-

ской кардиологической ассоциации [6] констатируется, что последние исследования продемонстрировали совокупное влияние АГ на цереброваскулярное повреждение, но данные клинических испытаний в плане антигипертензивного лечения, изменяющего когнитивные функции, не являются окончательными. Однако включение в комплексную терапию АГ нейропротективных препаратов представляется оправданным.

Методы. Это аналитический обзор, в котором проанализированы публикации, доступные в базе данных PubMed за период с 2000 по 2020 год. Ключевые слова поиска: артериальная гипертензия, гипертензивная энцефалопатия, мозг, лечение. В настоящей работе представлены результаты анализа клинического применения препарата Мексидол® в неврологической практике у взрослых.

Терминология и классификация

Гипертензивная энцефалопатия (ГЭ) может развиваться по двум сценариям. Первый – достаточно редкий в настоящее время – острая гипертензивная энцефалопатия. Она возникает на фоне тяжелой длительной АГ или в результате быстрого подъема АД до очень высоких цифр. Заболевание проявляется диффузной головной болью, тошнотой, рвотой, зрительными феноменами в виде мерцания, галлюцинаций, иногда затуманиванием зрения. Возможно нарушение сознания, вплоть до комы, психомоторное возбуждение, развитие эпилептических припадков. Очаговой неврологической симптоматики может и не быть, а ее появление спустя какое-то время чаще всего свидетельствует о развитии геморагии или инфаркта мозга. Диагностика должна основываться на обнаружении объективных признаков отека мозговой ткани: отек зрительных нервов при офтальмоскопии, отек мозга по данным КТ или МРТ. Следует избегать гипердиагностики этой болезни в тех случаях, когда имеются только головные боли,

тошнота и рвота, но нет признаков отека мозга.

Другим вариантом развития поражения структур головного мозга при АГ является неуклонно прогрессирующее поражение вещества головного мозга, связанное с плохо контролируемым повышением артериального давления, обуславливающим дефицит кровообращения в мозговых сосудах – гипертензивная энцефалопатия. Рассмотрение патоморфологических изменений в сосудах головного мозга при АГ в виде плазматического и геморрагического пропитывания, а также некроза стенки сосудов с ее последующим истончением, адаптивное утолщение стенок экстрацеребральных сосудов позволило предложить термин «гипертоническая ангиоэнцефалопатия» [7]. Раннее поражение преимущественно белого вещества головного мозга при АГ и представляющее собой деструкцию миелина центральных проводников, мелкие полости, расширенные из-за наличия отека, периваскулярные пространства (креблюры), спонгиоз обусловлено поражением корково-медуллярных артерий и имеет типичную картину при КТ (снижение интенсивности сигнала) и МРТ томографии (повышение интенсивности сигнала). Этот феномен, выявляемый обычно в зонах так называемого «терминального» кровоснабжения, особо чувствительных к колебаниям АД, т.е. в околочентрикулярных участках головного мозга, получил название «гипертонической лейкоэнцефалопатии» или «лейкоареоза».

Отдельно выделяют начальные проявления ХИМ. Это компенсированная стадия сосудистой патологии мозга, поэтому ее выделение имеет большое значение для своевременного проведения профилактических мероприятий, когда они наиболее эффективны. Клинический диагноз ХИМ ставится на основании следующих жалоб: головная боль, головокружение, шум в голове, ухудшение памяти, снижение работоспособности, причем необходимо сочетание двух или более из этих 5 симптомов, существую-

щих длительно и постоянно или часто повторяющихся. Когнитивные нарушения являются ведущим клиническим синдромом при ХИМ, что позволило Hachinski V. закрепить термин «сосудистые когнитивные расстройства» для обозначения нарушений когнитивных функций, возникающих вследствие цереброваскулярного заболевания, болезни мелких сосудов головного мозга.

Данные жалобы возникают обычно при повышенной потребности мозга в притоке крови (при напряженной умственной работе, особенно в условиях гипоксии и значительного утомления), когда компенсация механизмов регуляции кровообращения становится недостаточной. Очаговой неврологической симптоматики у больных быть не должно. Нередко у больных развиваются тревожность, неуверенность в себе, беспокойство по поводу надвигающейся болезни, старости. Нейропсихологическое исследование выявляет снижение внимания и некоторое ухудшение запоминания, расхождение между пессимистической самооценкой и объективно устанавливаемым нормальным состоянием высших психических функций [8].

В дальнейшем хотелось бы остановиться на основных современных аспектах патобиологии влияния ГЭ на мозг для выявления и выделения эффективных терапевтических целей.

1. Появляется все больше доказательств того, что изменения в сосудисто-нервной функции играют ключевую роль в патобиологии ГЭ, ХИМ. Нервно-сосудистая единица является основной мишенью для вредных эффектов сосудистых факторов риска, способствующих развитию ХИМ.

Обладая ограниченными энергетическими запасами, мозг сильно зависит от своевременной доставки кислорода и глюкозы через кровотоки для поддержания его функциональной и структурной целостности. Сложные нервно-сосудистые регуляторные механизмы гарантируют, что кровоснабжение хорошо согласуется с региональными и временными метаболическими

потребностями мозга, уравнивая доставку энергии с удалением нежелательных побочных продуктов мозговой деятельности. Точные механизмы влияния АГ на ауто-регуляцию не совсем понятны, но, вероятно, они включают комбинацию изменений миогенного тонуса и ремоделирования артерий [9]. Нейроны, глия, периваскулярные и сосудистые клетки, которые в совокупности называют *нервно-сосудистой единицей*, структурно, функционально развиваются и взаимодействуют друг с другом, поддерживая гомеостаз церебральной микросреды. Изменения в нейроваскулярной функции участвуют в патогенезе ХИМ.

АГ вызывает изменения в нейроваскулярной функции, которые определяют поражения головного мозга. Пониженная церебральная перфузия, а также дефицит фактора роста сосудов потенциально могут изменить нейронную функцию в метаболически активных областях мозга, таких как гиппокамп, энторинальная кора (часть коры головного мозга, расположенная в височной доле и относящаяся к гиппокамповой формации) и префронтальная кора. Из-за ограниченного анастомоза и коллатерализации между проникающими артериолами их дисфункция или окклюзия особенно повреждают белое вещество. АГ также вызывает дегенеративные изменения стенки сосуда, в том числе накопление аморфного материала, состоящего из дегенерированных гладких мышц и коллагена (липохиаиноз) или инфильтрации продуктов распада фибрина (некроз фибриноидов). Возможно, из-за их более короткой длины и более высокого давления фибриноидный некроз чаще встречается у артериол базальных ганглиев и часто связан с кровоизлиянием в мозг. Микроатеромы также могут наблюдаться в более крупных артериолах, что может привести к окклюзии сосудов. Изменения также наблюдаются в капиллярах с уменьшением их количества, набуханием и потерей эндотелиальных клеток и перicyтов, извилистостью, увеличением

толщины базальной пластинки и отложением фибрина.

2. Гипертрофическое ремоделирование сосудов.

Ремоделирование представляет собой перестройку стенки сосуда. Во время повышенного внутрипросветного давления толщина стенки увеличивается, чтобы поддерживать напряжение стенки артерии в пределах физиологического диапазона, обычно приводящего к уменьшению диаметра просвета и увеличению соотношения между стенкой и просветом. Гипертрофия гладкомышечных клеток приводит к увеличению площади поперечного сечения артериальной или артериолярной стенки и уменьшению просвета сосуда. Хроническая гипертензия также вызывает отложение коллагена и фибронектина и фрагментацию эластина на стенке сосуда, что приводит к увеличению жесткости крупных мозговых артерий [10].

3. Нейроваскулярная дисфункция повышает восприимчивость мозга к повреждению за счет (а) изменения регуляции кровоснабжения головного мозга, (б) нарушения функции гемато-энцефалического барьера и (в) снижения трофической поддержки и восстановительного потенциала поврежденного мозга.

Во время АГ церебральная микроциркуляция может быть нарушена различными способами, начиная от функциональных изменений, влияющих на вазомоторную емкость, обычно изменяющих кровотоки, до полного физического повреждения в результате таких состояний, как тромбоз [11]. Последующий критический глобальный или региональный дефицит церебральной перфузии вызывает подавление активности мозга и когнитивную дисфункцию [12]. Кроме того, воспаление может разрушать стенку сосуда из-за нарушения функции эндотелия, что приводит к снижению функциональности микроциркуляторного русла, что может сделать клетки, которые оно питает, ишемическими и, если оно поддерживается, привести к необ-

ратимому повреждению нейронов [13]. Сосудистый окислительный стресс и воспаление лежат в основе многих из этих вредных эффектов и являются потенциальными терапевтическими мишенями.

4. Ухудшение когнитивных функций может также объясняться дисфункцией либо в холинергической системе, либо в функционировании корковых и подкорковых путей.

Нарушение холинергической функции было оценено на синаптическом уровне в коре головного мозга и гиппокампе, соответственно, с уменьшенным количеством никотиновых холинергических рецепторов [14]. Amenta et al. указал на нарушение холинергических функций [15], сниженный уровень ацетилхолина и холина в коре головного мозга, гиппокампе и цереброспинальной жидкости, связанные с когнитивными нарушениями.

Взяты вместе, эти исследования показывают, что гипертония приводит к потере нейронов, уменьшению дендритных шипов и холинергической нейротрансмиссии, нарушению нейрогенеза и, следовательно, изменению нейронной пластичности, что также частично объясняет снижение когнитивных функций [16].

5. Напрашивается вопрос об эффективности прямой антигипертензивной терапии в предупреждении когнитивных нарушений. Методологические сложности проведения многолетних клинических испытаний при начальных формах ХИМ не позволяют четко ответить на данный вопрос. Больше исследовательских данных по оценке монолечения антигипертензивной терапии на деменцию, при этом большинство испытаний на сегодняшний день показывают отрицательные результаты [6]. При этом эффективность нейропротекторной терапии ХИМ Мексидолом подтверждается исследованиями с высоким уровнем достоверности доказательств и убедительности рекомендаций [22, 30-33].

Также в последние годы в нескольких исследованиях высказы-

вались опасения по поводу возможного негативного влияния чрезмерного снижения АД у пациентов пожилого возраста (> 80 лет) [17]. Основная причина этих опасений заключается в том, что текущие рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие влияние лечения АД на снижение когнитивных функций, чаще всего основаны на систолическом АД, в то время как среднее артериальное давление является наиболее важным параметром АД для оценки давления церебральной перфузии. Снижение систолического АД у пациентов с возрастной артериальной ригидностью может привести к снижению церебральной перфузии с последствиями для ауторегуляции головного мозга [18, 19]. В исследовании, проведенном в Роттердаме, каждый дополнительный год применения гипотензивных средств до 75 лет ассоциировался с 8 % снижением риска развития деменции; после 75 лет дополнительный риск был снижен и больше не был статистически значимым [6, 20]. В нескольких обсервационных исследованиях применение антигипертензивных препаратов действительно связано с меньшим снижением когнитивных функций. В исследовательской группе «Эпидемиология сосудистого старения» лечение гипертонии было связано с меньшим снижением когнитивных функций за 4 года наблюдения по сравнению с нелеченой гипертонией. В исследовании HAAS на дополнительный год антигипертензивного лечения риск развития деменции был ниже, при этом наибольшее снижение было у лиц, проходивших лечение продолжительностью более 12 лет [21].

6. Какая терапия позволяет влиять на ХИМ при ГЭ, воздействуя на нервно-сосудистую единицу, дисфункцию холинергической системы, изменения регуляции кровоснабжения головного мозга?

Клинический выбор сохраняется за препаратами с мультифакторным (multi-targets) механизмом

действия, реализуемом на клеточном уровне. Среди группы нейропротекторов серьезную клиническую и исследовательскую базу имеет оригинальный препарат Мексидол® [22, 23, 24, 25]. Комплексное исследование фармакологических эффектов препарата Мексидол® показало, что он может проявлять ацетилхолинергические, ГАМКергические, противовоспалительные, нейропротективные и нейротрофические, антикоагулянтные, сахароснижающие и гиполипидемические свойства, которые противодействуют патогенетическим факторам ишемии головного мозга. Благодаря тому, что препарат Мексидол® оказывает антиоксидантные, мембранотропные эффекты, он способен модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс. При высоком давлении происходит сужение стенок сосудов (иногда – резкое), что сопровождается гипоксией организма, проявляющимися негативными эмоциями, страхом, сильными головными болями из-за спазмов. Благодаря влиянию Мексидола®, эта негативная симптоматика постепенно исчезает: вследствие восстановления внутрисосудистых нервных импульсов уходят спазмы сосудов, следовательно, восстанавливается кровообращение: снабжение организма кислородом и другими питательными веществами, а также очищение его от продуктов распада и других ненужных элементов; улучшаются процессы обмена веществ, что благотворно влияет на весь организм в целом [22, 23, 24].

В работе [22] проведена оценка клинической эффективности и патогенетическое обоснование использования Мексидола® в комплексной терапии начальных проявлений ГЭ, ХИМ. Путем рандомизации были сформированы две группы наблюдения. Больные 1-й группы (n = 21) получали традиционную антигипертензивную терапию в общепринятых дозировках. Пациентам 2-й группы (n = 21), наряду с антигипертензив-

ными препаратами, был назначен Мексидол® внутривенно струйно в суточной дозировке 200 мг (4 мл) на 10,0 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно в течение 2 недель, затем перорально в суточной дозировке 375 мг/сутки по 0,125 мг (1 таблетка по 0,125 мг) 3 раза в сутки в течение 8 недель. Исследование показало, что Мексидол® улучшил когнитивную функцию у больных с АГ при курсовом лечении; повысил работоспособность, концентрацию и устойчивость внимания, способность к усвоению новой информации, обучаемости, запоминанию, улучшил социальную адаптацию пациентов.

Важный аспект клинического применения препарата исследован в следующей работе [23]. В ходе исследования Мексидол® продемонстрировал высокую безопасность: за весь период наблюдения непереносимости препарата и нежелательных явлений зафиксировано не было. Не отмечалось нежелательных взаимодействий с другими препаратами (антигипертензивными и антиагрегантами) и клинически значимых изменений показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела. Комплаентность к проводимой терапии у пациентов составила 100 %.

Следует отметить, что терапия с включением Мексидола® сопровождается улучшением и существенным восстановлением когнитивных функций, нормализацией настроения. Прямое энергизирующее действие препарата и определяет его предпочтительные позиции для использования в терапии больных с начальными проявлениями ХИМ.

Учитывая дозозависимый эффект Мексидола®, в терапии сосудистых заболеваний для максимального раскрытия терапевтического потенциала препарата Мексидол® необходимо использовать «золотой стандарт» – длительную последовательную терапию Мексидолом®: по 10 мл (500 мг) в сутки внутривенно капельно на физ. растворе в течение

2 недели (фаза насыщения) с последующим переходом на таблетированную форму по 1 таблетке Мексидол® ФОРТЕ (250 мг) 3 раза в день 2 месяца (фаза максимизации терапевтического эффекта). Периодичность терапии – 2 раза в год [7].

Выводы

В последние годы стало очевидным, что сосудистые факторы риска способствуют развитию ГЭ

и ассоциированных когнитивных нарушений [26, 27]. Продолжаются противоречивые дискуссии о контроле АД как достаточной терапевтической стратегии для достижения оптимальной перфузии головного мозга и, таким образом, уменьшения возникновения ХИМ и когнитивной дисфункции. Применение нейропротекторов, таких как Мексидол®, работающих на клеточном уровне, позволяет существенно замедлить прогресси-

рование начальной церебральной дисфункции, АГ. Результаты клинических исследований показывают, что «золотой стандарт» – длительная последовательная схема применения Мексидола® адекватными дозировками (сначала внутривенно или внутримышечно, затем перорально) позволяет полностью раскрыть его терапевтический потенциал и эффективна в комплексной терапии и профилактике заболеваний головного мозга.

Список литературы

1. Stanaway J. D., Afshin A., Gakidou E., et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1923–1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6
2. Dahlof B. Prevention of stroke in patients with hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 2007; 100 (3): S17–S24. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.05.010. Iadecola C., Davisson R. L. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metabolism*. 2008;7(6):476–484. doi: 10.1016/j.cmet.2008.03.010
3. Qureshi A. I. Acute hypertensive response in patients with stroke. *Circulation*. 2008;118(2):176–187. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723874.
4. Wardlaw J. M., Smith E. E., Biessels G. J., et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822–838. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
5. Knopman D., Boland L. L., Mosley T., et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56(1):42–48. doi: 10.1212/WNL.56.1.42
6. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(6): e67–e94. doi:10.1161/HYP.0000000000000053
7. Строчков И.А., Моргоев Ф.Э. Артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм лечения // *Рус. мед. журн.* – 2004. – Т. 12, №: 7. – С. 501–505.
8. Левин О.С., Сагова М.М., Голубева Л.В. Факторы, влияющие на факторы жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренным когнитивным расстройством. *Рос. мед. журн.* 2006; 2:22–26).
9. Meissner A. Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(3–4):255–262. doi:10.1159/00044608
10. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension*. 2013;62(5):810–817. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01063
11. Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI: Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension* 2006; 48:1012–1017.
12. Marshall RS: Effects of altered cerebral hemodynamics on cognitive function. *J Alzheimers Dis* 2012; 32:633–642.
13. Tian GH, Sun K, Huang P, Zhou CM, Yao HJ, Huo ZJ, Hao HF, Yang L, Pan CS, He K, Fan JY, Li ZG, Han JY: Long-term stimulation with electroacupuncture at DU20 and ST36 rescues hippocampal neuron through attenuating cerebral blood flow in spontaneously hypertensive rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:482947.
14. Terry A. V., Jr., Hernandez C. M., Buccafusco J. J. Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats: examination of learning and memory performance, blood pressure, and the expression of central nicotinic acetylcholine receptors. *Neuroscience*. 2001;103(2):351–363. doi: 10.1016/S0306-4522(00)00569-8.
15. Amenta F, Di Tullio M. A., Tomassoni D. Arterial hypertension and brain damage—evidence from animal models (review) *Clinical and Experimental Hypertension*. 2003;25(6):359–380. doi: 10.1081/CEH-120023545
16. Shih Y. H., Tsai S. F., Huang S. H., et al. Hypertension impairs hippocampus-related adult neurogenesis, CA1 neuron dendritic arborization and long-term memory. *Neuroscience*. 2016; 322:346–357. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.045.
17. Nilsson S. E., Read S., Johansson B., Melander A., Lindblad U. Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old: longitudinal observations in a population-based sample 80 years and older. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2007;19(1):41–47. doi: 10.1007/BF03325209
18. Saper C. B. How low can you go? *Annals of Neurology*. 2015;78(5):665–666. doi: 10.1002/ana.24530
19. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Nasrallah I. M., Pajewski N. M., et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions. *JAMA*. 2019;322(6):524–534. doi: 10.1001/jama.2019.10551.



МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



Дисциркуляторная энцефалопатия



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- 🧠 энцефалопатии различного генеза (дисциркуляторные, дисметаболические, посттравматические, смешанные);
- 🧠 последствия острых нарушений мозгового кровообращения, в том числе после транзиторных ишемических атак, в фазе субкомпенсации в качестве профилактических курсов;
- 🧠 первичная открытоугольная глаукома различных стадий, в составе комплексной терапии (раствор для внутримышечного и внутривенного введения);
- 🧠 легкая черепно-мозговая травма (таблетки), черепно-мозговая травма, последствия черепно-мозговых травм;
- 🧠 легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза;
- 🧠 тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях.

Мексидол® повышает резистентность организма к кислородзависимым патологическим состояниям (шок, гипоксия и ишемия, нарушение мозгового кровообращения)

- ▶ ВЫЗЫВАЕТ УСИЛЕНИЕ КОМПЕНСАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ АЭРОБНОГО ГЛИКОЛИЗА;
- ▶ АКТИВИРУЕТ ЭНЕРГОСИНТЕЗИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ;
- ▶ АНТИОКСИДАНТНОЕ, АНТИГИПОКСАНТНОЕ И МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ;
- ▶ УЛУЧШАЕТ МОЗГОВОЙ МЕТАБОЛИЗМ И КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА;
- ▶ УЛУЧШАЕТ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ, УМЕНЬШАЕТ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ;
- ▶ ОКАЗЫВАЕТ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ, УМЕНЬШАЕТ УРОВЕНЬ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА И ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (ЛПНП).



МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат

*улучшает метаболизм
и кровоснабжение
головного мозга*



10-14
ДНЕЙ

раствор
для в/в или в/м введения,
50 мг/мл по 4-5 мл/день

таблетки,
по 1-2 таблетки (125-250 мг)
3 раза в день

2-6
НЕДЕЛЬ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл по 2 мл № 10 или 5 мл № 5. активное вещество: этилметилгидроксипиридина сукцинат – 50 мг/мл. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутримышечно или внутривенно (струйно или капельно). При инфузионном способе введения Мексидол® следует разводить в 0,9 % растворе натрия хлорида. Струйно Мексидол® вводят медленно в течение 5 - 7 мин, капельно — со скоростью 40 - 60 капель в минуту. Максимальная суточная доза не должна превышать 1200 мг. При острых нарушениях мозгового кровообращения Мексидол® применяют в первые 10 - 14 дней — внутривенно капельно по 200 - 500 мг 2 - 4 раза в сутки, затем внутримышечно по 200 - 250 мг 2 - 3 раза в сутки в течение 2 недель. При черепно-мозговой травме и последствиях черепно-мозговых травм Мексидол® применяют в течение 10 - 15 дней внутривенно капельно по 200 - 500 мг 2 - 4 раза в сутки. При дисциркуляторной энцефалопатии в фазе декомпенсации Мексидол® следует назначать внутривенно струйно или капельно в дозе 200 - 500 мг 1 - 2 раза в сутки на протяжении 14 дней. Затем внутримышечно по 100 - 250 мг в сутки на протяжении последующих 2 недель. Для курсовой профилактики дисциркуляторной энцефалопатии Мексидол® вводят внутримышечно в дозе 200 - 250 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 - 14 дней. При легких когнитивных нарушениях у больных пожилого возраста и при тревожных расстройствах Мексидол® применяют внутримышечно в суточной дозе 100 - 300 мг в сутки на протяжении 14 - 30 дней. При открытоугольной глаукоме различных стадий в составе комплексной терапии Мексидол® вводят внутримышечно по 100 - 300 мг в сутки, 1 - 3 раза в сутки в течение 14 дней. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Во избежание возникновения побочных эффектов рекомендуется соблюдать режим дозирования и скорость введения препарата. Очень редко: анафилактический шок, ангионевротический отек, крапивница; сонливость; головная боль, головокружение; понижение АД, повышение АД, тошнота, ощущение неприятного запаха, зуд, сыпь, гиперемия. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; острые нарушения функции печени и почек; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, период лактации. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Усиливает действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противосудорожных средств (карбамазепина), противопаркинсонических средств (леводопа), нитратов. Уменьшает токсические эффекты этилового спирта. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг. активное вещество: этилметилгидроксипиридина сукцинат – 125 мг. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, по 125-250 мг 3 раза в сутки; максимальная суточная доза – 800 мг (6 таблеток). Длительность лечения – 2-6 нед. Максимальная суточная доза – 800 мг (6 таблеток). **ОПИСАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, КОТОРЫЕ ПРОЯВЛЯЮТСЯ ПРИ СТАНДАРТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛП И МЕРЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ПРИНЯТЬ В ЭТОМ СЛУЧАЕ:** Очень редко: ангионевротический отек, крапивница; сонливость; головная боль; сухость во рту; тошнота; боль, жжение и дискомфорт в эпигастральной области; изжога; метеоризм; диарея; сыпь, зуд, гиперемия. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; острые нарушения функции печени и почек; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Ларр-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность и период лактации. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Мексидол® сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний. Усиливает действие бензодиазепиновых препаратов, антидепрессантов, анксиолитиков, противосудорожных средств и противопаркинсонических средств. Уменьшает токсические эффекты этилового спирта. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту.

PK-ЛС-5N°016317 от 12.11.2015 г. до 12.11.2020 г. PK-ЛС-5N°015745 от 22.04.2015 г. до 22.04.2020 г. PK-ЛС-5N°015744 от 22.04.2015 г. до 22.04.2020 г.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ®**

САМОЛЕЧЕНИЕ ОПАСНО ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

ООО «ВЕКТОРФАРМ»

Представительство ООО «Векторфарм» в Республике Казахстан:
050009, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 165Б, БЦ «МТС», 8 этаж, оф. 812.
Тел./факс: +7 (727) 349 59 88, e-mail: info-kz@vektorpharm.ru

20. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: A prospective cohort study. *Neurology*. 2009; 72:1727–1734
21. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the risk of dementia: Efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006; 37:1165–1170
22. Болотова Е.В., Лушпай Т.Ю., Ковригина И.В. Повышение эффективности лечения гипертонической энцефалопатии препаратом мексидол. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):61-64. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184161-64>
23. Абраменко Ю.В. Эффективность мексидола при транзиторных ишемических атаках в вертебрально-базиллярной системе у пациентов пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(9):42-48. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811809242>
24. Мазуров В.И. Роль и место мексидола в лечении метаболического синдрома / В.И. Мазуров, М.Е. Болотова // РМЖ. – 2008. – Т. XVI, № 15 (325). – С. 19 – 26.
25. Мексидол в клинике и эксперименте (по материалам II Научно-практической олимпиады). Приложение 1 к журналу «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» за 2012 год. М.: Издательство РАМН, 2012. 272 с.
26. Maier B, Kubis N. Hypertension and Its Impact on Stroke Recovery: From a Vascular to a Parenchymal Overview. *Neural Plast*. 2019; 2019:6843895. Published 2019 Oct 14. doi:10.1155/2019/6843895.
27. Kuang ZM. Effect of Combined Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapies on Cognitive Function: A New Treatment Strategy? *Cardiol Res Pract*. 2020; 2020:1484357. Published 2020 Apr 14. doi:10.1155/2020/1484357.
28. Парфенов В.А. Современные аспекты диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. *Медицинский совет* 2015; № 18: 11-16.
29. Федин А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. *Consillium Medica*. 2016. 18 (2):8-12.
30. Чуканова Е.И., Результаты исследования эффективности и безопасности применения Мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга/Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова, Х.И. Мамаева//Журнал неврологии и психиатрии. – № 2. – 2015. – С. 71-74.
31. Кузнецова Е.Б., Возможность коррекции когнитивных нарушений в ходе комплексного лечения больных с последствиями инфаркта головного мозга/Е.Б. Кузнецова, Е.А. Салина, И.И. Шоломов//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – № 11. – 2015. – С. 103-106.
32. Шатрова, В.П. Применение антиоксидантов в комплексном лечении вертеброгенных нейрососудистых синдромов/В.П. Шатрова, К.Т. Месхи//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – № 7. – 2008. – С. 79-81.
33. Журавлева М.В., Эффективность и безопасность применения Мексидола у пациентов с хронической ишемией головного мозга/М.В. Журавлева, А.Б. Прокофьев, В.В. Архипов, С.Ю. Сереброва, Г.И. Городецкая, О.А. Демидова//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – № 6. – 2020. – С. 119-124.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59

Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом

Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения

Л.И. Алексеева¹, Е.А. Таскина¹, А.М. Ли́ла^{1,2}, В.И. Мазуров³, Н.А. Шостак⁴, Е.И. Шмидт⁵, Е.П. Илванова⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

Одним из способов повышения приверженности пациентов терапии остеоартрита (ОА) может быть использование более удобных схем применения препаратов.

Цель исследования – оценить эффективность препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным его введением у пациентов с ОА коленных суставов.

Пациенты и методы. В исследование включено 130 пациентов с первичным тибioфemorальным ОА коленных суставов II–III стадии по Келлгрeну–Лоуренсу, с интенсивностью боли при ходьбе не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале, потребностью в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (не менее 30 дней за предшествующие 3 мес). Пациенты были распределены в две группы: больные 1-й группы получали Алфлутоп® по 2 мл внутримышечно (в/м) через день (всего 10 инъекций), пациенты 2-й группы – по 1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней. Длительность участия пациента в исследовании составила 14 нед.

Результаты и обсуждение. У больных обеих групп уже к 20/21-му дню лечения зафиксировано статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение боли в коленных суставах при ходьбе и всех показателей WOMAC (боль, скованность, функциональная недостаточность). Дальнейшее уменьшение боли и показателей WOMAC наблюдалось на протяжении 1 мес и более после завершения терапии ($p < 0,001$), что свидетельствует о выраженном последствии препарата. Также в течение всего периода исследования отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни по EQ-5D ($p < 0,001$). С полученными данными согласовывалась и оценка по критерию OMERACT-OARSI. К моменту завершения лечения на терапию ответили 84,6 % пациентов 1-й группы и 81,5 % пациентов 2-й группы.

Выводы. Данные настоящего исследования подтверждают сопоставимую высокую эффективность Алфлутопа® как при стандартном, так и при альтернирующем режиме терапии. На фоне лечения отмечены значимое уменьшение выраженности боли, улучшение функции коленных суставов и качества жизни. Показана возможность назначения препарата не только ежедневно № 20 по 1 мл, но и через день № 10 по 2 мл.

Ключевые слова: остеоартрит; Алфлутоп®; эффективность; стандартный режим терапии; альтернирующий режим терапии; комплаентность.

Alekseeva L.I.¹, Taskina E.A.¹, Lila A.M.^{1,2}, Mazurov V.I.³, Shostak N.A.⁴, Shmidt E.I.⁵, Ilvanova E.P.⁶, Nasonova V.A.¹

¹Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁵N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ⁶Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens

Using of more convenient drug regimens is one of the ways to increase patient adherence to treatment for osteoarthritis (OA).

Objective: to evaluate the efficacy of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus its standard administration to patients with knee OA. **Patients and methods.** The investigation included 130 randomized patients who had Kellgren -Lawrence grade II–III primary tibiofemoral knee OA with pain intensity on walking at least 40 mm on a visual analogue scale and needed to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (at least 30 days in the previous 3 months). The patients were divided into two groups: 1) those who received Alflutop® 2 ml intramuscularly (IM) every other day (a total of 10 injections); 2) those who used the drug 1 ml IM daily for 20 days. The duration of the investigation was 14 weeks. Results and discussion. Just on days 20/21 of treatment, the patients of both groups were recorded to have statistically significant reductions in knee pain on walking ($p < 0.001$) and in all WOMAC indices (pain, stiffness, functional failure). There were further reductions in pain and WOMAC within one month or more after completion of therapy ($p < 0.001$), which suggests that the drug has a pronounced after-effect. A statistically significant improvement in quality of life according to the EQ-5D was also noted throughout the study period ($p < 0.001$). The assessment made according to the OMERACT-OARSI criteria was also consistent with the findings. By the end of treatment, its respondents were 84.6 and 81.5 % of the patients in Groups 1 and 2, respectively.

Conclusion. The data from this investigation confirm the comparable high efficacy of Alflutop® used in both standard and alternating treatment regimens. During treatment, there was a significant reduction in pain intensity and improvements in knee joint function and quality of life. The investigation has shown that the drug can be used at a dose of 1 ml not daily for 20 days, but also at 2 ml every other day for 10 days.

Keywords: osteoarthritis; Alflutop®; efficacy; standard treatment regimen; alternating treatment regimen; compliance.

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное заболевание суставов и одна из самых частых причин обращения пациентов за медицинской помощью. По данным исследования Global Burden of Disease Study, опубликованного в журнале Lancet в 2018 г., ОА страдают более 300 млн человек в 195 странах, при этом наблюдается постоянный рост количества лет, прожитых населением в состоянии нетрудоспособности (YLDs) по причине ОА [1]. Так, с 1990 по 2007 г. этот показатель увеличился на 63,1 % (61,5-64,9), а с 2007 по 2017 г. – на 31,4% (30,7-32,1) и в 2017 г. в среднем составил 9,6 млн человек (4,8-19,1) [1].

Учитывая высокую распространенность и социальную значимость ОА, одним из стратегических направлений медицины является разработка новых и совершенствование уже существующих методов его лечения, направленных не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, но и на предотвращение/замедление прогрессирования заболевания. Терапевтический алгоритм при ОА предполагает применение как нефармакологических, так и медикаментозных методов, среди которых приоритет принадлежит симптома-

тическим препаратам замедленного действия (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis, SYSADOA). Уже в 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) включило SYSADOA, в частности хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат, в пошаговый алгоритм лечения ОА коленных суставов в качестве препаратов первой линии. Также, согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, Федеральным клиническим рекомендациям по лечению ОА, консенсусу экспертов по ОА, препараты данной группы должны быть обязательно назначены пациенту, независимо от локализации заболевания, сразу после установления диагноза. SYSADOA оказывают как симптоматический (анальгетический, противовоспалительный), так и структурно-модифицирующий эффект, замедляя прогрессирование заболевания [2].

Результаты клинических исследований, выполненных в том числе в нашей стране, свидетельствуют о том, что при парентеральном введении SYSADOA анальгетический

эффект развивается быстрее (в среднем в течение 1-1,5 мес), чем при использовании пероральных препаратов (к 8-12-й неделе лечения). Одним из парентеральных препаратов, который успешно применяется в ревматологической практике уже более 20 лет, является Алфлутоп®, представляющий собой стандартизированный стерильный биоактивный концентрат из четырех видов мелкой морской рыбы. Механизм его действия заключается в подавлении продукции ряда провоспалительных медиаторов, в частности интерлейкина (ИЛ) 6, 8 и 1 β , матриксных металлопротеиназ (ММП) 13, 3, ADAMTS4, ингибировании ангиогенеза, связанного с продукцией сосудистого эндотелиального фактора роста, а также стимуляции хондрогенеза (влияние на внеклеточное высвобождение тканевого фактора роста β и экспрессию гена SOX9) [3]. Помимо этого, препарат обладает и антиоксидантным эффектом за счет увеличения активности каталазы и уменьшения уровня внутриклеточного супероксид аниона/пероксид водорода [4].

Алфлутоп® широко используется для лечения ОА, имеет солидную доказательную базу, включающую

двойные слепые рандомизированные клинические исследования, подтвердившие его анальгетический, противовоспалительный и структурно-модифицирующий эффект [5, 6]. Для изучения вариантов повышения приверженности терапии ОА было проведено открытое рандомизированное многоцентровое исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® у больных ОА коленных суставов в альтернирующем режиме: 2 мл внутримышечно (в/м) через день в течение 20 дней по сравнению со стандартным режимом: 1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней.

Цель исследования

Оценка эффективности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным у пациентов с ОА коленных суставов.

Клиническое исследование проводилось контрактно-исследовательской организацией ООО «ИФАРМА» по поручению спонсора исследования компании ООО «Биотехнос» в соответствии с нормативными требованиями и рекомендациями Руководств по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации (ICH GCP) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС), с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, а также с действующим законодательством и нормативными требованиями Российской Федерации. На проведение данного исследования было получено разрешение Минздрава России № 448 от 18 августа 2017 г. Этическая экспертиза документов и сопровождение работы проводились в независимых этических комитетах исследовательских центров.

Пациенты и методы

В исследование были скринированы 134 пациента в 6 исследовательских центрах на территории Российской Федерации. Больные, удовлетворяющие всем критериям включения/невключения (n=130), на момент 2-го визита (неделя 0) были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1 (по 65 пациентов).

Дополнительно в обеих группах была проведена стратификация пациентов в зависимости от наличия/отсутствия следующих сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь, сахарный диабет (СД) 2-го типа и дислипидемия. Пациенты 1-й группы получали Алфлутоп® по 2 мл в/м через день (всего 10 инъекций), пациенты 2-й группы – по 1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины 40-75 лет с первичным тиббиофemorальным ОА коленных суставов, соответствующие критериям ACR (1986), боль при ходьбе – не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), II или III рентгенологическая стадия по Келлгрэну–Лоуренсу, потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в стабильной дозе не менее 30 дней за предшествующие 3 мес, подписанное информированное согласие.

Критерии не включения: сопутствующие воспалительные заболевания или заболевания/состояния, которые приводят к повреждению суставов (ревматоидный артрит, метаболические заболевания костей, псориаз, подагра, хондрокальциноз и др.); выраженная (требующая хирургического лечения) вальгусная или варусная деформация коленного сустава, слабость связочного аппарата или разрушение мениска; сопутствующий ОА тазобедренного и/или голеностопного сустава в тяжелой стадии, который может затруднить оценку эффективности терапии или боли в коленном суставе; септический артрит какого-либо сустава в анамнезе или подозрение на наличие подострого инфекционного воспаления в целевом суставе; хирургическое лечение целевого коленного сустава в анамнезе; запланированная на время проведения исследования операция на любом суставе нижних конечностей; лимфovenозная недостаточность нижних конечностей III стадии; заболевания и сопутствующие состояния, влияющие на структуру и плотность костной ткани (гиперпаратиреоидная остеодистрофия, синдром мальабсорбции, остеомалация,

несовершенный остеогенез и др.); следующие отклонения лабораторных показателей: содержание гемоглобина <100 г/л, общий билирубин $\geq 2,0$ верхних границ нормы (ВГН), уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) $\geq 2,5$ ВГН, скорость клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта–Голта) <60 мл/мин; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время или в течение 12 мес до рандомизации, в том числе: хроническая сердечная недостаточность класса III или IV (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), клинически значимые желудочковые аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, операции на сердце и коронарных сосудах, значимые заболевания клапанов сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия с систолическим артериальным давлением (АД) >180 мм рт. ст. и диастолическим АД >110 мм рт. ст., легочная эмболия или тромбоз глубоких вен; СД 1-го типа и неконтролируемый СД 2-го типа (HbA1c >10,5 %, уровень глюкозы плазмы натощак >15 ммоль/л на момент скрининга или эпизоды тяжелой гипогликемии в течение 1 мес до скрининга); индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м²; тяжелые заболевания центральной нервной системы, в том числе судороги в анамнезе или состояния, которые могли привести к их развитию; инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 12 мес до скрининга; черепно-мозговые травмы или случаи потери сознания в течение 12 мес до скрининга; опухоль головного мозга; заболевания, проявлявшиеся повышенной кровоточивостью (геморрагический васкулит, гемофилия, тромбоцитопения и т.д.), или состояния с высоким риском развития кровотечения; признаки выраженного неконтролируемого сопутствующего заболевания, например расстройства нервной системы, почек, печени, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, которые, по мнению исследователя, могли препятствовать участию пациента в

исследовании; участие в других клинических исследованиях или прием исследуемых препаратов в течение 4 нед до скрининга; ВИЧ, активный вирусный гепатит В и С, цирроз печени; злокачественные новообразования в течение последних 5 лет (за исключением базально-клеточного или плоскоклеточного рака кожи и карциномы *in situ* шейки матки, которые были иссечены и излечены); злоупотребление наркотиками или алкоголем на момент скрининга или в прошлом, которое, по мнению исследователя, исключало возможность участия в исследовании; беременные или кормящие женщины или женщины, планировавшие беременность во время клинического исследования; наличие в анамнезе гиперчувствительности к любому из компонентов исследуемого препарата; предшествующий прием системных глюкокортикоидов в течение 2 мес до скрининга, внутрисуставное введение любых препаратов в течение 4 нед до скрининга, прием пероральных SYSADOA для лечения ОА коленного сустава (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, пла-скледин, диацереин и биологически активные добавки) в течение 3 мес до скрининга, прием бисфосфонатов, стронция ранелата, заместительной гормональной терапии, препаратов паратиреоидного гормона, препаратов моноклональных антител к RANKL, активных метаболитов витамина D в течение 12 мес до скрининга, а также других препаратов, способных влиять на метаболизм костной ткани (антиконвульсанты, анаболические стероиды и др.), за 4 нед до скрининга; неспособность читать или писать, нежелание понять процедуры протокола исследования и следовать им, а также любые другие сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, не позволяющие пациенту принимать участие в исследовании, ограничивающие правомерность получения информированного согласия.

Длительность участия пациента в исследовании составила 14 нед, число визитов – 5: В1 – визит скрининга; В2 – визит рандомизации (начало терапии); В3 – визит через день

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=130)

Параметр	Алфлутоп® 2 мл в/м через день (n=65)	Алфлутоп® 1 мл в/м ежедневно (n=65)
Возраст, года		
Me, среднее ± СО мин; макс р-ANOVA LME=0,343	61; 60,2 ± 8,2 42,0; 74,0	60; 59,0 ± 8,2 41,0; 73,0
Пол, n (%): женский мужской р-Фишер=0,273	55 (84,6) 10 (15,4)	49 (75,4) 16 (24,6)
Индекс массы тела, кг/м ² : Me, среднее ± СО мин; макс	26,6; 27,3 ± 3,9 19,8; 38,3	29,1; 28,9 ± 3,9 20,3; 37,7
Длительность ОА, годы: Me, среднее ± СО мин; макс	3,0; 4,2 ± 5,1 0,0; 22,0	2,0; 4,4 ± 4,8 0,0; 17,0

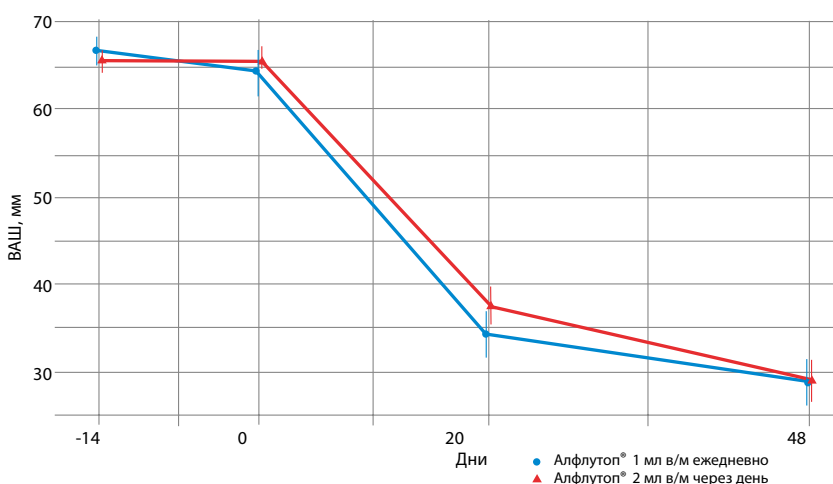


Рисунок 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

после последнего введения исследуемого препарата пациентам (для 1-й группы – 20-й день и для 2-й группы – 21-й день); В4 – визит через 2 мес после начала терапии; В5 – заключительный визит (через 3 мес) – телефонный звонок с целью регистрации возможных неблагоприятных реакций (НР). В качестве дополнительной терапии пациентам разрешался прием мелоксикама 7,5-15 мг/сут, а при наличии противопоказаний для использования НПВП – парацетамола 1-3 г/сут.

В исследуемые группы вошли больные в возрасте от 41 года до 74 лет, со средней длительностью заболевания 4 года и средним ИМТ, соответствующим избыточной массе тела (табл. 1).

У большинства пациентов (у

75,4 % в 1-й группе и у 70,8 % во 2-й группе) определялась II рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Келлгрену-Лоуренсу. При сравнительном анализе установлена сопоставимость групп также по частоте сопутствующих заболеваний, которые выявлены в 96,9 % случаев. Так, гипертоническая болезнь в 1-й группе диагностирована у 70,8 % пациентов, во 2-й группе – у 67,7 %, дислипидемия – у 50,8 и 60 %, СД 2-го типа – у 6,2 и 4,6 % соответственно (p>0,999).

Эффективность терапии оценивалась по динамике боли по ВАШ; показателей опросника WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность, ФН); теста «Встань и иди»; качества жизни

по EQ-5D; общей оценке больного (Patient's Global Assessment, PGA) и общей оценке исследователя (Investigator's Global Assessment, IGA); ответу на терапию по критериям OMERACT-OARSI.

Статистический анализ. Использовали программный пакет R (The R Project for Statistical Computing, <http://www.r-project.org>). Все статистические тесты являлись двусторонними, с уровнем значимости 5 %; все доверительные интервалы (ДИ) являлись двусторонними 95 %; непрерывные данные представлены числом наблюдений, средним значением со стандартным отклонением (СО), медианой (Me) и диапазоном значений; дискретные величины описаны абсолютными и относительными частотами.

Анализируемые популяции. Модифицированная популяция пациентов, проходивших лечение (Modified Intent-To-Treat, MITT),

включала всех больных (n=130), которые получили не менее одной в/м инъекции исследуемого препарата и имели по крайней мере одну оценку по опроснику WOMAC после исходной. Популяция MITT являлась основной для анализа эффективности терапии.

Популяцию по протоколу (Per Protocol, PP) составили все пациенты популяции MITT, которые полностью завершили исследование, имели оценки для первичного анализа эффективности и считались комплаентными. К комплаентным относились больные, у которых не зафиксировано каких-либо серьезных нарушений протокола исследования. В популяцию PP вошли 125 пациентов: 63/65 (96,9 %) из 1-й группы и 62/65 (95,4 %) из 2-й группы. Во всех случаях причиной исключения стало нарушение протокола.

Результаты оценки эффектив-

ности терапии представлены только для популяции MITT, поскольку популяции MITT и PP существенно не различались.

Оценка по WOMAC. Группы терапии сравнивались при исходном визите с использованием смешанной линейной модели (LME), в качестве независимой переменной учитывалась оценка боли по WOMAC. В индивидуальной регистрационной карте была зафиксирована сумма по 5 подшкалам боли, для оценки вычислялось среднее значение. Группа терапии была включена в модель как фиксированный эффект, а исследовательский центр – как случайный. На момент В4 также была построена LME, но в качестве независимой переменной учитывалось уже изменение по шкале WOMAC_{боль}. В модель был добавлен исходный уровень как коварианта и по этой формуле рассчитан двусторонний 95 % ДИ.

Таблица 2. Оценка эффективности терапии

Параметр	Алфлутоп® 2 мл в/м через день (n=65)	Алфлутоп® 1 мл в/м ежедневно (n=65)	p
Боль по ВАШ, мм:			
В1	64; 65,5 ± 14,2	64; 66,5 ± 13,3	>0,05
В2	63; 65,7 ± 12,1	64; 64,5 ± 14,9	>0,05
В3	37; 37,6 ± 21,1*	33; 34,2 ± 21,0*	>0,05
В4	28; 29,2 ± 18,9*	26; 28,9 ± 21,2*	
Боль по WOMAC, мм:			
В2	45; 48,5 ± 23,6	50,0; 49,0 ± 19,7	>0,05
В3	30; 29,9 ± 20,0*	25,5; 27,8 ± 17,5*	>0,05
В4	18,5; 23,1 ± 17,6*	20,0; 23,9 ± 20,4*	>0,05
Скованность по WOMAC, мм:			
В2	45; 48,8 ± 20,1	52,8; 49,7 ± 20,1	>0,05
В3	24,6; 28,2 ± 20,5*	24; 25 ± 16,2*	>0,05
В4	20,2; 22,3 ± 17,9*	18; 21,2 ± 17,1*	>0,05
ФН по WOMAC, мм:			
В2	46,3; 46,6 ± 18,8	41,6; 43,5 ± 15,2	>0,05
В3	23,9; 28,7 ± 21,4*	27,1; 26,2 ± 15,8*	>0,05
В4	16,2; 21,7 ± 18,6*	20,4; 21,7 ± 16,7*	>0,05
EQ-5D, баллы:			
В2	0,6; 0,5 ± 0,2	0,6; 0,5 ± 0,3	>0,05
В3	0,7; 0,7 ± 0,2*	0,7; 0,6 ± 0,2*	>0,05
В4	0,7; 0,7 ± 0,2*	0,7; 0,7 ± 0,2*	>0,05
ОСЗ, мм:			
В2	50; 47,9 ± 16,5	52; 50,8 ± 15,9	>0,05
В3	65; 64,9 ± 20,3*	68; 66,7 ± 18,5*	>0,05
В4	71; 69,7 ± 18,6*	75; 71,5 ± 18,3*	>0,05

Примечание. Данные представлены как Me, среднее ± СО; * – p<0,001 по сравнению с В2; ОСЗ – оценка состояния здоровья пациентом.

Гипотезы:

$H_0: \mu_A - \mu_S \geq \delta$,

$H_1: \mu_A - \mu_S < \delta$,

где μ_A – изменение по шкале WOMAC_{боль} для альтернирующего режима (Алфлутоп® 2 мл в/м через день); μ_S – изменение по шкале WOMAC_{боль} для стандартного режима (Алфлутоп® 1 мл в/м ежедневно); δ – граница клинической значимости; H_0 – альтернирующий режим дозирования уступает стандартному; H_1 – альтернирующий режим дозирования не уступает стандартному.

Планировалось отклонить нулевую гипотезу, если верхняя граница расчетного двустороннего 95 % ДИ для разницы изменения индекса WOMAC_{боль} между группами составляла <9 мм.

Методика анализа скованности и ФН по WOMAC была аналогична оценке боли по WOMAC, однако межгрупповые сравнения представлены только для изменений параметра без ДИ для разности между группами.

Оценка боли по ВАШ проводилась с помощью статистического анализа, схожего с таковым WOMAC_{боль}, но без межгрупповых сравнений.

Оценка качества жизни и состояния здоровья пациентов осуществлялась с использованием опросника EQ-5D (EuroQol 5D) [7]. Учитывались 5 его разделов, которые позволяют охарактеризовать способность пациента перемещаться, обслуживать себя, заниматься привычной повседневной деятельностью, выполнять работу, в том числе по дому, участвовать в делах семьи, проводить досуг, а также определить наличие боли или дискомфорта и отдельных психологических проблем. Каждый раздел оценивался в зависимости от степени выраженности проблемы: 1 – нет нарушений; 2 – умеренные нарушения; 3 – выраженные нарушения. Оценки по каждому из этих 5 разделов составляли позиционный индекс. Каждый из индексов опросника (от 11111 до 33333) имел свой дробный весовой коэффициент.

Общая оценка состояния здоровья пациента (вторая часть опросника EQ-5D) проводилась по

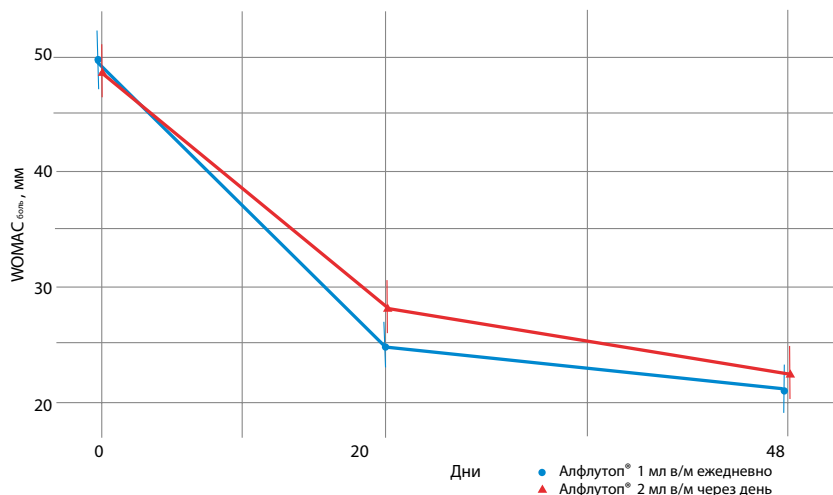


Рисунок 2. Динамика боли по WOMAC у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

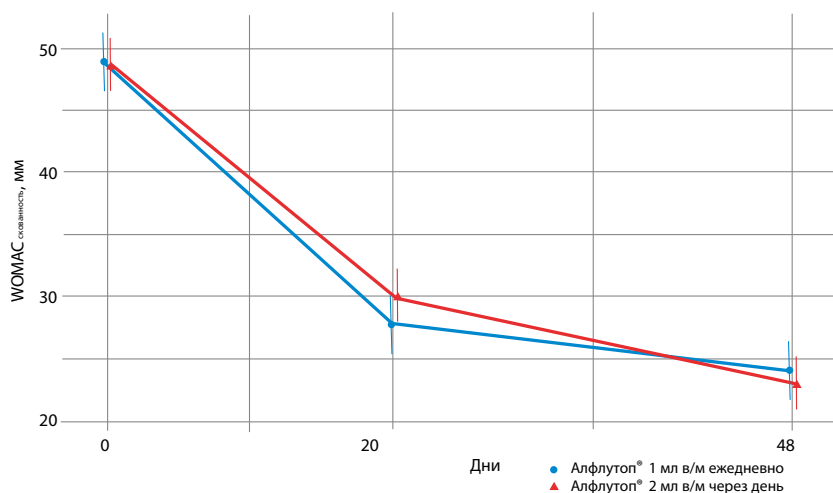


Рисунок 3. Динамика скованности по WOMAC у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

ВАШ, где 0 – наихудшее состояние, а 100 – наилучшее. Параметр также был представлен описательной статистикой по визитам исследования, межгрупповые сравнения не проводились. Идентичный анализ использовался при оценке ответа на терапию (OMERACT-OARSI).

Подгрупповой анализ не проводился, так как между группами по стратификационным параметрам (коморбидность) значимых различий не выявлено. Расчеты по PGA, IGA, тесту «Встань и иди» будут представлены во втором сообщении.

Результаты

У больных обеих групп наблюдалось статистически значимое снижение боли в коленных суставах при ходьбе ($p < 0,001$) уже к 20-21-му дню лечения (B3; табл. 2).

В частности, изменение Me составило в 1-й группе -25,0 мм, во 2-й -32 мм ($p < 0,001$). Дальнейшее уменьшение боли наблюдалось в течение 1 мес и более после завершения терапии (B4): Me – -36,0 и -40,0 мм соответственно ($p < 0,001$), что может свидетельствовать об эффекте после действия препарата (рис. 1).

При анализе боли, скованности, ФН по WOMAC была выявлена аналогичная закономерность (см. табл. 2). Значимое снижение анализируемых показателей также наблюдалось к моменту завершения терапии (B3). Изменение Me боли по WOMAC к 20-21-му дню лечения составило -18,8 мм в группе, получавшей Алфлутоп® в альтернирующем режиме, и -22,8 мм в группе стандартного приема препарата ($p < 0,001$), скованности –

-15,0 и -18,0 мм ($p < 0,001$) и ФН – -16,6 и -14,2 мм соответственно ($p < 0,001$). Через 2 мес после начала терапии (В4) наблюдалось дальнейшее уменьшение Ме боли (-21,8 мм в 1-й и -28 мм во 2-й группе; $p < 0,001$), скованности (-21,5 и -25 мм; $p < 0,001$) и ФН (-22,1 и -23,1 мм соответственно; $p < 0,001$; рис. 2-4).

Эффективность терапии подтверждается и показателями общей оценки состояния здоровья (по ВАШ). Так, по сравнению с исходными значениями к моменту В3 увеличение Ме составило +20,0 мм в группе альтернирующего лечения и +19,0 в группе стандартной терапии ($p < 0,001$), а на момент В4 – уже +23,0 и +22,0 мм соответственно ($p < 0,001$; см. табл. 1-2, рис. 6).

Особого внимания заслуживают данные, полученные при оценке по критерию OMERACT-OARSI: зафиксирован высокий процент ответа на терапию в обеих группах. Так, к завершению лечения положительный эффект отмечен у 70,8 и 75,4 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Через 30 дней наблюдалось дальнейшее увеличение числа больных, ответивших на терапию, до 84,6 и 81,5 % соответственно (рис. 7).

Таким образом, результаты многоцентрового клинического исследования свидетельствуют о том, что обе использованные схемы терапии имеют сопоставимый терапевтический потенциал, позитивно влияя на клинические проявления ОА.

Обсуждение

Полученные нами данные еще раз подтвердили высокую эффективность препарата Алфлутоп® у пациентов с ОА как при стандартной (20 в/м инъекций ежедневно по 1 мл), так и при альтернирующей (10 в/м инъекций через день по 2 мл) схеме терапии. Отмечались быстрое и значимое уменьшение боли, скованности, улучшение функционального состояния и качества жизни пациентов. Установлено дальнейшее улучшение всех анализируемых показателей и после прекращения инъекций, что подтверждает наличие у этого препарата эффекта последействия.

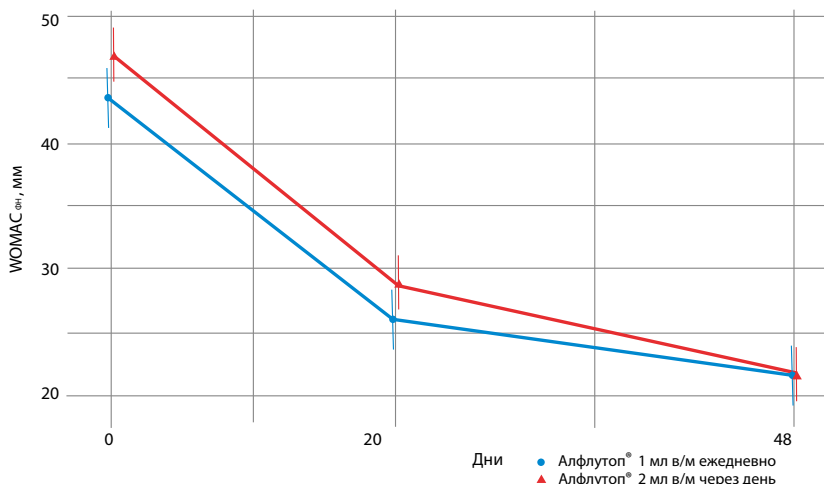


Рисунок 4. Динамика ФН по WOMAC у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

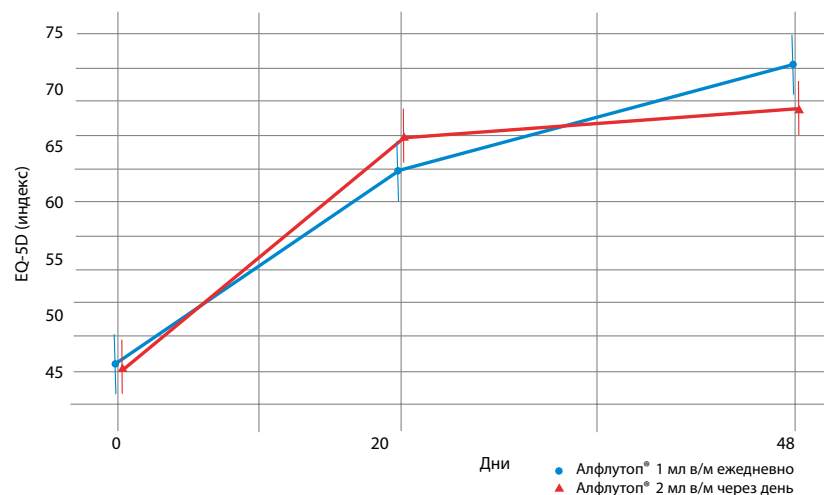


Рисунок 5. Динамика качества жизни по EQ-5D у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

Известно, что применение инъекционных форм SYSADOA имеет преимущества по сравнению с использованием пероральных препаратов: более быстрое развитие анальгетического эффекта (в нашем исследовании статистически значимое уменьшение боли выявлено уже на 20-21-й день); большая приверженность терапии; кроме того, пациенты зачастую более позитивно относились к парентеральному лечению, рассматривая его как более эффективное. Важно отметить, что в проведенном открытом рандомизированном многоцентровом исследовании не отмечено межгрупповых различий ни по одному из анализируемых показателей эффективности терапии. Таким образом, для увеличения комплаентности пациентов можно использовать не только стан-

дартную (1 мл в/м ежедневно № 20), но и альтернирующую (2 мл в/м через день № 10) схему терапии.

Результаты нашего исследования согласуются с данными ранее опубликованных работ, в том числе многоцентровых слепых рандомизированных плацебо-контролируемых, в которых изучался терапевтический потенциал препарата Алфлутоп®. Сегодня только некоторые из представленных на российском рынке парентеральных форм препаратов группы SYSADOA отвечают требованиям доказательной медицины [8, 9]. Так, весьма демонстративны результаты проведенного нами ранее многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, посвященного оценке не только симптоматического, но и структурно-модифицирующе-

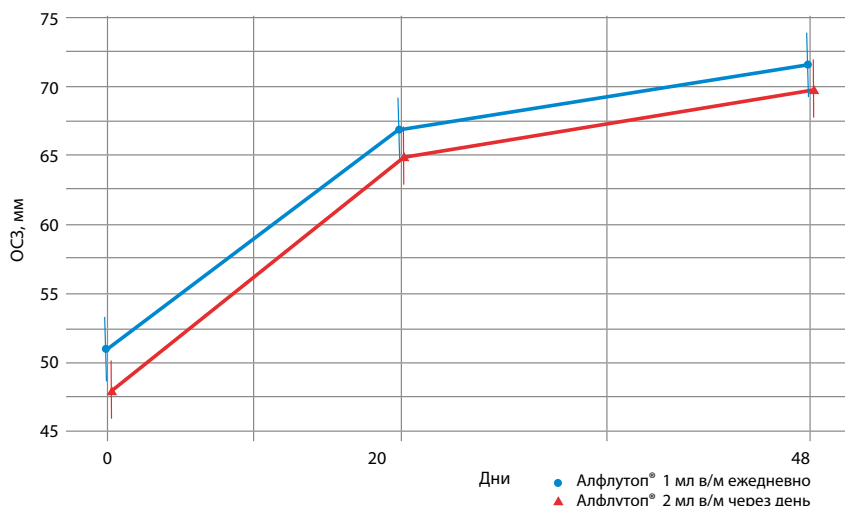


Рисунок 6. Динамика ОСЗ (по ВАШ) у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

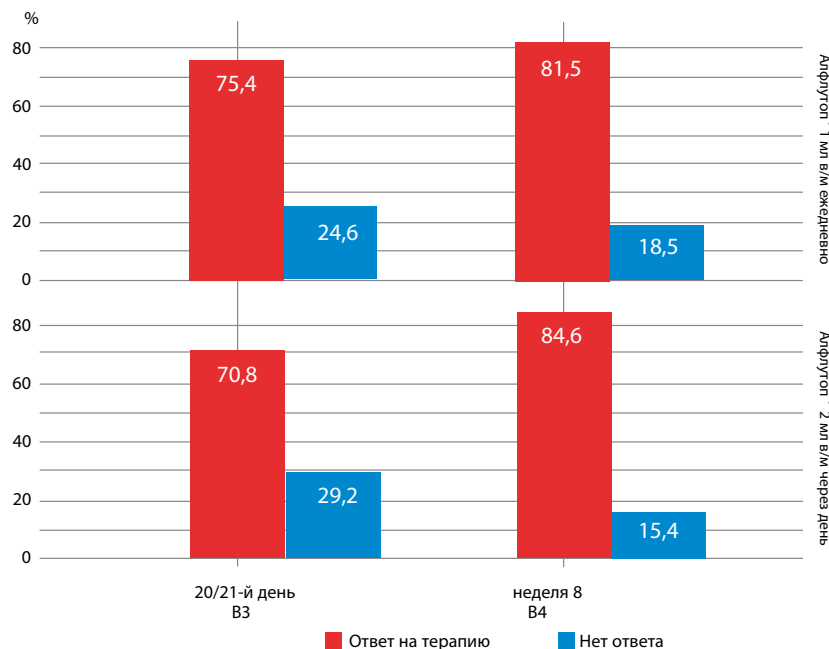


Рисунок 7. Оценка ответа на терапию (в %) по критерию OMERACT-OARSI у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

го эффекта препарата Алфлутоп®. В это двухлетнее исследование было включено 90 пациентов, которые методом рандомизации были распределены в две группы, сопоставимые по всем клинико-демографическим показателям. Пациенты 1-й группы (n=45) получали в/м инъекции препарата Алфлутоп® по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячными интервалами (всего 4 курса), больные 2-й группы (n=45) – плацебо (инъекции 0,9 % раствора NaCl) по той же схеме. Дополнительно пациенты обеих групп могли принимать ибупрофен 600-1200 мг/сут. Симптом-модифицирующее действие определяли по

динамике боли, индекса WOMAC, EQ-5D, общего состояния здоровья по ВАШ и оценке эффективности лечения врачом/пациентом, ответ на терапию – по критерию OMERACT-OARSI.

Для изучения структурно-модифицирующего эффекта этого препарата всем пациентам исходно и через 2 года выполняли магнитно-резонансную томографию целевого сустава и рентгенографию коленных суставов в положении стоя при фиксированном сгибании (в прямой проекции) с использованием позиционной рамки. Рентгенограммы расшифровывали слепым методом (как

относительно пациентов, так и проводимой терапии). Динамику рентгенологических изменений оценивали в баллах: по ширине медиальной щели коленного сустава и наличию остеофитов бедренной и большеберцовой костей. Дополнительно исследовали биохимические маркеры деградации хрящевой ткани (СТХ-II и COMP) в начале исследования, через 3 мес и в конце наблюдения.

К моменту завершения исследования на фоне лечения препаратом Алфлутоп® отмечалось статистически значимо большее уменьшение боли, суммарного индекса WOMAC и всех его составляющих (боль, скованность, ФН) по сравнению с плацебо (p<0,05). Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D продемонстрировала значимое улучшение в 1-й группе (p<0,005), в группе плацебо этот показатель существенно не изменился (p>0,05). Улучшение общего состояния здоровья достигнуто только у пациентов, получавших Алфлутоп® (p<0,005). Хороший клинический потенциал препарата был подтвержден и по критерию OMERACT-OARSI – лечение оказалось эффективным у 73% пациентов 1-й группы и только у 40 % группы плацебо (p=0,001).

Об успешном применении препарата Алфлутоп® свидетельствовало и снижение потребности в НПВП: в 1-й группе 21 % больных полностью отказались от их приема, а 79 % смогли снизить дозу; во 2-й группе уменьшили суточную дозу только 23 % пациентов. Прекращение приема или снижение суточной дозы НПВП следует рассматривать как дополнительный положительный эффект при лечении ОА, поскольку это способствует уменьшению риска развития НР, характерных для этого класса препаратов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Результаты проведенного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали структурно-модифицирующий эффект препарата Алфлутоп®. Так, на

фоне его применения наблюдалось замедление прогрессирования ОА: сужения суставной щели или появления/увеличения остеофитов коленных суставов по сравнению с плацебо (ОР=1,5; 95 % ДИ 1,17–1,99; $p < 0,003$). Также в 1-й группе уже после 3 мес лечения отмечена тенденция к снижению содержания маркера деградации хрящевой ткани СТХ-II, сохранявшаяся до конца исследования, в то время как в группе плацебо, напротив, выявлено незначительное нарастание уровня как СТХ-II, так и СОМР, что может косвенно указывать на прогрессирование заболевания.

Выводы

Таким образом, Алфлутоп®, оказывающий анальгетическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие, является препаратом выбора при лечении пациентов с ОА. На сегодняшний день накоплен большой опыт применения препарата у больных ОА, свидетельствующий о его высокой эффективности.

В нашем исследовании подтверждена эффективность препарата Алфлутоп® как при стандартной, так и альтернирующей схеме применения. У пациентов обеих групп был продемонстрирован быстрый

сопоставимый анальгетический эффект. Это позволяет рекомендовать использование альтернирующей схемы терапии (Алфлутоп® по 2 мл в/м через день № 10), что, возможно, будет способствовать повышению приверженности пациентов терапии, особенно при наличии коморбидных заболеваний и состояний.

Достоинством данной работы является то, что она проводилась и контролировалась независимой контрактно-исследовательской организацией строго в соответствии с действующим законодательством и нормативными требованиями.

Список литературы

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
2. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Смирнов А.В. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). *Фарматека*. 2017;(7):40-5. [Kashevarova N.G., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Smirnov A.V. Leading factors in the progression of knee osteoarthritis. The effect of symptomatic drugs of delayed action on the course of the disease (5-year prospective study). *Farmateka*. 2017;(7):40-5. (In Russ.)].
3. Buse E, Dumitriu B, Olariu L, et al. Cellular and Molecular Activity of a Standardized Small Fish Extract In an Experimental Model of Primary Human Cartilage Cells. *Romanian Journal of Rheumatology*. 2018;XXVII(1):23-31.
4. Olariu L, Dumitriu B, Craciun L, et al. The In Vitro Influence of a Pharmaceutically Active Small Sea Fish Extract On Apoptosis And Proliferation Mechanisms Amplified By Inflammatory Conditions. *Farmacia*. 2018. 1 Jun;66(3):524-9.
5. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):532-8. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter doubleblind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532-8. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545
6. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):174-7. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177
7. Hurst NP, Kind P, Ruta D, et al. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol*. 1997. 2 May;36(5):551-9.
8. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Симптом- и структурно-модифицирующее действие препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов (многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование). *Доктор.ру*. 2014;(4):64-9. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Symptom and structural-modifying effects of alflutop in patients with knee osteoarthritis (multicenter double-blind placebo-controlled study). *Doktor.ru*. 2014;(4):64-9. (In Russ.)].
9. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбагоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):80-4. [Levin O.S., Olyunin D.Yu., Golubeva L.V. Alflutop efficacy in chronic vertebrogenous lumbar ischialgia. A double blind placebo controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):80-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-809

Впервые опубликовано в журнале «Современная ревматология», 2019;13(3):51–59



АЛФЛУТОП

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «04» июня 2019 года
№021693

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название
АЛФЛУТОП

Международное непатентованное название
Нет

Лекарственная форма
Раствор для инъекций

Состав

1 мл раствора содержит:
активное вещество – биоактивный концентрат мелких морских рыб 0,1 мл
вспомогательные вещества: фенол, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный раствор от светло-желтого до светло-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Костно-мышечная система. Препараты для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата прочие.
Код АТХ М09АХ

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Действие экстракта морских организмов является совокупным действием его активных компонентов, поэтому изучение фармакокинетических характеристик не представляется возможным.

Фармакодинамика

АЛФЛУТОП – препарат биологического происхождения, хондропротектор, активным компонентом которого является биоактивный концентрат мелкой морской рыбы. Концентрат содержит гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат; аминокислоты), полипептиды с молекулярной массой 50 000 дальтон, макро- и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, железо, цинк, медь). Препарат регулирует обмен веществ в хрящевой ткани: оказывает хондропротекторное действие, основанное на угнетении активности гиалуронидазы и других ферментов, и нормализует биосинтез гиалуроновой кислоты и коллагена II типа. АЛФЛУТОП стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, тормозит биосинтез медиаторов воспаления, включая противовоспалительные цитокины. Выраженный противовоспалительный и анальгезирующий эффект проявляются на 8–10 день лечения.

Показания к применению

- первичный и вторичный остеоартрит различной локализации (в т.ч. коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов)
- остеохондроз
- спондилез

Способ применения и дозы

Взрослым

При остеоартрозе и остеохондрозе препарат вводят глубоко внутримышечно по 1 мл в день в течение 20 дней.

При преимущественном поражении крупных суставов препарат вводят внутрисуставно по 1–2 мл в каждый сустав с интервалом 3 дня под наблюдением врача. Всего на курс лечения составляет 5 инъекций в каждый сустав.

Курс лечения целесообразно повторить через 6 месяцев по консультации врача.

Побочные действия

Нежелательные явления представлены в соответствии с системами органов и частотой развития: часто – от 1% до 10%; нечасто – от 0,1% до 1%; редко – от 0,01% до 0,1%; очень редко – менее 0,01%.

Редко

- зудящий дерматит, покраснение кожи и ощущение жжения в месте введения препарата
- кратковременные миалгии
- повышение кровяного давления

В отдельных случаях

- при внутрисуставных инъекциях возможно преходящее усиление болевого синдрома

Очень редко

- возможно развитие анафилактических реакций

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

Не выявлены.

Особые указания

Препарат должен применяться с осторожностью в случаях аутоиммунных заболеваний (ревматоидный полиартрит, анкилозирующий спондилит, эритематоз, склеродермия), под строгим медицинским наблюдением.

В случае индивидуальной непереносимости морепродуктов (морская рыба) возрастает риск развития аллергических реакций.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами
Не влияет.

Передозировка

Симптомы: у предрасположенных пациентов возможно возникновение аллергических реакций.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка

По 1 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

По 2 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 15°C до 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

К.О. БИОТЕХНОС С.А., ул. Горунулуй №3–5, г. Отопень, 075100, Румыния.

Тел.: +40317102402

E-mail: office@biotehnos.com

Держатель регистрационного удостоверения

К.О. БИОТЕХНОС С.А., Румыния

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Представительство фирмы
ООО «БИОТЕХНОС» в Республике

Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева 42,
павильон 15, 3-й этаж.

Тел.: +7 (727) 245-88-58

E-mail: pv_kazakhstan@biotehnos.ru



10.21518/2079-701X-2016-11-42-47

Нарушения сна как междисциплинарная проблема



Э.Я. Якупов, д.м.н., профессор,
Казанский государственный медицинский университет Минздрава России

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

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

E.Y. Yakupov, MD, Prof., Kazan State Medical University, MoH RF

Sleep disorders: an interdisciplinary problem

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

Keywords: *sleep disorders, insomnia, treatment, melatonin.*

Значимость нарушений сна для регуляции жизнедеятельности человека общеизвестна. Пожалуй, нет специалиста в любой медицинской сфере, который бы не слышал от своих пациентов жалоб на бессонницу или плохой сон. В то же время и среди лиц, относящих себя к здоровым людям, зачастую можно услышать жалобы на нарушения сна. В общей популяции от 20 до 25 % взрослых страдают различными проявлениями инсомнии. Причем, по данным ряда авторов, эти нарушения носят выраженный и хронический характер: так, у более половины людей пожилого возраста выявляется хроническая инсомния. Наконец, только 30 % лиц, страдающих бессонницей, обращаются к врачу! Безусловно, проблема нарушений сна стара как мир – можно привести немало примеров от Античности до наших дней, когда и сон, и его нарушения рассматривались как нечто загадочное,

трудно поддающееся коррекции и лечению. Вот лишь одна выдержка из статьи в British Medical Journal от 1896 г.: «...Бессонница снова является объектом пристального внимания общества. В большинстве случаев причиной бессонницы является постоянное напряжение, свойственное современной жизни. Статьи и письма полны хороших советов, как можно жить более спокойно, и общих фраз о том, как вредно волноваться. Но, к сожалению, очень многие люди не могут последовать этим советам и ведут жизнь полную тревоги и беспокойства...».

По данным ряда современных исследований, в целом отмечено уменьшение длительности ночного сна. Например, в американской популяции в 2005 г. продолжительность ночного сна у 40 % взрослых была менее 7 ч, в то время как в 1960 г. этот показатель не превышал 15 % [7, 10]. Причем недостаточный

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

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

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

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

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

Причины инсомнии, как правило, определяют ее длительность. Эпизодическая инсомния длительностью до 1 недели чаще всего возникает вследствие эмоциональных стрессов, десинхроноза, неправильного режима дня, возникновение соматической патологии. Она может быть обусловлена внешними, нарушающими сон факторами (шум, свет, колебания комнатной температуры и др.), к которым некоторые люди имеют повышенную чувствительность. В большей степени астенизирует пациента крат-

ковременная инсомния, которая длится 2-3 недели. Ее причинами являются расстройства адаптации, тяжелые и продолжительные стрессовые ситуации, обострения хронических соматических заболеваний, хронический болевой синдром, различные кожные заболевания с зудом, ночной миотонус и др. Причинами хронической инсомнии (более 3 недель) чаще всего являются психические расстройства, злоупотребление психоактивными веществами, прием стимулирующих психотропных средств и других лекарственных препаратов, среди побочных действий которых нередко отмечаются и инсомнии.

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

Крайне важным аспектом является междисциплинарный характер инсомнии. По-нашему глубокому убеждению, ее надо рассматривать не только как неврологическую проблему, но и в целом, в рамках клинической медицины, актуализируя ее и для врачей терапевтического профиля. Как эпидемиологические, так и физиологические

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

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

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

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

Традиционно для лечения инсомнических расстройств применяются снотворные препараты [1, 3, 5, 19]. Определен ряд принципов назначения снотворных препаратов. Так, начинать лечение инсомний следует с растительных снотворных средств – наиболее естественных препаратов, не нарушающих химизм клеток. Предпочтительными являются короткоживущие препараты, позволяющие избежать появления утренней вялости, слабости. Длительность терапии снотворными препаратами должна составлять не более 3 недель, оптимально – 10-14 дней (в связи с привыканием человека к медикаментозной поддержке сна). Пожилым людям назначается половинная суточная доза снотворных средств, к тому же учитывается возможность взаимодействия с другими препаратами. При необходимости длительного назначения снотворных следует помнить о риске возникновения синдрома апноэ во сне и проводить так называемые «лекарственные каникулы», когда организм отдыхает от снотворных средств и пытается самостоятельно справиться с нарушениями сна.

Практический опыт лечения инсомний позволил сформулировать свойства эффективного гипнотика, который должен способствовать быстрому наступлению сна, его поддержанию, препятствовать частым пробуждениям, а при их возникновении – позволять снова быстро уснуть. Эффективный гипнотик после утреннего пробуждения не оставляет ощущения

вялости, разбитости, усталости; не оказывает побочного действия на пациента и, что самое важное, не ухудшает социальной адаптации больного.

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

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

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

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

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

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

Мелатонин – нейрого르몬, продуцируемый в темное время суток эпифизом (до 80 %), сетчаткой и цилиарным телом глаза, энтерохромаффинными клетками желудочно-кишечного тракта. Мелатонин регулирует суточные и сезонные ритмы организма, основным из которых является цикл «бодрствование – сон», модулирует активность эндокринных желез (гипофиза, надпочечников, половых, щитовидной и вилочковой желез), обеспечивает устойчивость организма к стрессовым воздействиям, связывает свободные радикалы и повышает активность антиоксидантных ферментов [2, 9, 11, 14, 16 -18]. Интересно, что у больных с психическими нарушениями есть свои особенности в синтезе мелатонина. Так, при депрессии синтез мелатонина может продолжаться до полудня, при астении он хаотичен в течение суток, при маниакальных и других видах гиперактивности пациента выработка мелато-

нина снижена, при шизофрении – повышена. Нарушение суточного ритма синтеза мелатонина, которое наблюдается при нарушениях сна, приводит к развитию истерических состояний, раздражительности, снижению памяти, концентрации внимания, ухудшению настроения, вегетативным дисфункциям.

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

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

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

В 2011 г. в 22 медицинских центрах РФ было проведено наблюдательное исследование по оценке терапевтической эффективности и переносимости препарата Мелаксен (мелатонин), назначаемого в стандартных дозах в рутинной клинической практике по поводу нарушений сна по типу инсомнии

пациентам с хронической церебральной сосудистой недостаточностью. Использовался препарат Мелаксен в таблетках, содержащих 3 мг мелатонина. Длительность непрерывной терапии Мелаксеном составила 24 дня. В исследование были включены 2 062 пациента в возрасте 45-70 лет, страдающие различными формами хронической церебральной сосудистой недостаточности по критериям МКБ-10 или дисциркуляторной энцефалопатии, оформившие письменное информированное согласие пациента на участие в observationalном исследовании.

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

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

Эффективность терапии Мелаксеном оценивалась с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), анкеты скрининга синдрома апноэ во сне, шкалы сонливости (Epworth). Безопасность/переносимость терапии Мелаксена оценивались на основании зарегистрированных в ходе исследования нежелательных явлений (НЯ)/нежелательных реакций (НР). Предполагалось, что все НЯ, возникающие в процессе исследования, будут анализироваться с указанием их частоты, вида, серьезности и причинной связи с исследуемым препаратом.

Основными выводами по столь масштабному исследованию, возможно, впервые проводившемуся в

нашей стране по проблеме нарушений сна были следующие:

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

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

Таким образом, резюмируя представленные данные, следует рассматривать инсомнические расстройства через призму междисциплинарных подходов с актуальным использованием всего арсенала диагностических возможностей врача. Памятуя о широком диапазоне лечебных стратегий, в кото-

рых особое место занимают поведенческие методики и взвешенное отношение к фармакологическим препаратам, мы не должны забывать о «мягком» подходе в дебюте лечения пациентов с нарушениями сна, в связи с чем использование Мелаксена у этой группы больных занимает особое место.

Список литературы:

1. Morin C.M., Hauri P.J., Espie C.A., Spielman A.J., Buysse D.J., Bootzin R.R. Non pharmacologic treatment of chronic insomnia: an American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*, 1999, 22: 1134-56.
2. Costa e Silva J.A., Chase M., Sartorius M., Roth T. Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: an overview of insomnias and related disorders – recognition, epidemiology, and rational management. *Sleep*, 1996, 19: 412-6.
3. The international classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester, Minn.: American Sleep Disorders Association, 1997.
4. Morin C.M., Culbert J.P., Schwartz S.M. Non pharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*, 1994, 151: 1172-80.
5. Spielman A.J., Caruso L.S., Glovinsky P.B. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*, 1987, 10: 541-53.
6. Littner M., Hirshkowitz M., Kramer M., et al. Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. *Sleep*, 2003, 26: 754-60.
7. The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual, ICDS-2. 2nd ed. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
8. Perlis M.L., Smith M.T., Pigeon W.R. Etiology and pathophysiology of insomnia. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2005: 714-25.
9. Bootzin R.R., Epstein D., Wood J.M. Stimulus control instructions. In: Hauri P.J., ed. *Case studies in insomnia*. New York: Plenum Medical Book, 1991: 19-28.
10. Spielman A.J., Saskin P., Thorpy M.J. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep*, 1987, 10: 45-56.
11. Hauri P.J. Sleep hygiene, relaxation therapy, and cognitive interventions. In: Hauri P.J., ed. *Case studies in insomnia*. New York: Plenum Medical Book, 1991: 65-84.
12. Murtagh D.R., Greenwood K.M. Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol*, 1995, 63: 79-89.
13. Espie C.A., Inglis S.J., Tessler S., Harvey L. The clinical effectiveness of cognitive behaviour therapy for chronic insomnia: implementation and evaluation of a sleep clinic in general medical practice. *Behav Res Ther*, 2001, 39: 4-60.
14. Edinger J.D., Wohlgemuth W.K., Radtke R.A., Marsh G.R., Quillian R.E. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285: 1856-64.
15. Turner R.M., Ascher L.M. Therapist factor in the treatment of insomnia. *Behav Res Ther*, 1982, 20: 33-40.
16. Morgan K., Dixon S., Mather N., Thompson J., Tomeny M. Psychological treatment for insomnia in the management of long-term hypnotic drug use: a pragmatic randomised controlled trial. *Br J Gen Pract*, 2003, 53: 923-8.
17. Baillargeon L., Demers L., Ladouceur R. Stimulus-control: non pharmacologic treatment for insomnia. *Can Fam Physician*, 1998, 44: 73-9.
18. Edinger J.D., Sampson W.S. A primary care «friendly» cognitive behavioral insomnia therapy. *Sleep*, 2003, 26: 177-82.
19. Riedel B.W., Lichstein K.L., Dwyer W.O. Sleep compression and sleep education for older insomniacs: self-help versus therapist guidance. *Psychol Aging*, 1995, 10: 54-63.
20. Mimeault V., Morin C.M. Self-help treatment for insomnia: bibliotherapy with and without professional guidance. *J Consult Clin Psychol*, 1999, 67: 511-9.
21. Meoli A.L., Rosen C.L., Kristo D., et al. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. *J Clin Sleep Med*, 2005, 1: 173-87.
22. Rogers N.L., Dinges D.F., Kennaway D.J., Dawson D. Potential action of melatonin in insomnia. *Sleep*, 2003, 26: 1058-9.
23. Nowell P.D., Mazumdar S., Buysse D.J., Dew M.A., Reynolds C.F. III, Kupfer D.J. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA*, 1997, 278: 2170-7.
24. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A., Cheng C., King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*, 2000, 162: 225-33.
25. Elie R., Ruther E., Farr I., Elilien G., Salinas E. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel non benzodiazepine hypnotic. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60: 536-44.
26. Walsh J.K., Vogel G.W., Scharf M., et al. A five week, polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Sleep Med*, 2000, 1: 41-9.
27. Walsh J.K., Pollak C.P., Scharf M.B., Schweitzer P.K., Vogel G.W. Lack of residual sedation following middle-of-the-night

Мелаксен®

мелатонин 3 мг



ХОРОШЕЕ УТРО НАЧИНАЕТСЯ С ВЕЧЕРА!



Состав: мелатонин 3 мг.

Показания к применению: нарушение сна, в том числе у пациентов пожилого возраста; расстройство нормального суточного (циркадного) ритма.

Способ применения и дозы: Внутрь. Взрослым по 1/2–1 таблетке за 30–40 мин перед сном один раз в день. Длительность лечения и повторные курсы – по рекомендации врача. Как адаптоген при смене часовых поясов: за 1 день до перелета и в последующие 2–5 дней по 1 таблетке за 30–40 минут до сна. Максимальная суточная доза до 2 таблеток в день (6 мг в сутки).

Побочные действия: аллергическая реакция на компоненты препарата; отеки в первую неделю приема; головная боль; тошнота, рвота, диарея; утренняя сонливость.

Противопоказания: гиперчувствительность, аллергические реакции; выраженное нарушение функции почек, хроническая почечная недостаточность; аутоиммунные заболевания; лейкоз,

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

лимфома; лимфогранулематоз, миелома; эпилепсия; сахарный диабет 1 типа; беременность и период лактации; детский и подростковый возраст до 18 лет.

Особые указания: При приеме Мелаксена® необходимо избегать яркого освещения. Беременность. Необходимо информировать женщин, желающих забеременеть, о наличии у препарата слабого контрацептивного действия, что обусловлено влиянием мелатонина на репродуктивную систему.

Условия отпуска из аптек: Без рецепта.

Адрес организации, принимающей на территории Республики, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей: Представительство «Юнифарм, Инк.» (США) в Республике Казахстан, г. Алматы, ул. Наурызбай батыра 17, офис 106, тел.: +7 (727) 244-50-04, факс: +7 (727) 244-50-06, info@unipharm.kz

PK-JC-5N№010903 от 27.10.2016г. без ограничения срока действия



melaxen.kz

- zaleplon administration in sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropharmacol*, 2000, 23: 17-21.
28. Krystal A.D., Walsh J.K., Laska E., et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of night-ly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of adults with chronic insomnia. *Sleep*, 2003, 26: 793-9.
 29. Walsh J.K., Roth T., Randazzo A., et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep*, 2000, 23: 1087-96.
 30. Perlis M.L., McCall W.V., Krystal A.D. Walsh J.K. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65: 1128-37.
 31. Voshaar R.C., van Balkom A.J., Zitman F.G. Zolpidem is not superior to temazepam with respect to rebound insomnia: a controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004, 14: 301-6.
 32. Vogel G.W., Morris D. The effects of estazolam on sleep, performance, and memory: a long-term sleep laboratory study of elderly insomniacs. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32: 647-51.
 33. Roth T., Roehrs T.A. A review of the safety profiles of benzodiazepine hypnotics. *J Clin Psychiatry*, 1991, 52(Suppl): 38-41.
 34. Monti J.M., Attali P., Monti D., Zipfel A., de la Giclais B., Morselli P.L. Zolpidem and rebound insomnia – a double-blind, controlled poly-somnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiatry*, 1994, 27: 166-75.
 35. Soldatos C.R., Dikeos D.G., Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol*, 1999, 14:287-303.
 36. Greenblatt D.J., Harmatz J.S., Zinny M.A., Shader R.I. Effect of gradual withdrawal on the rebound sleep disorder after discontinuation of triazolam. *N Engl J Med*, 1987, 317: 722-8.
 37. Scharf M.B., Roth T., Vogel G.W., Walsh J.K. A multi-center, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry*, 1994, 55: 192-9.
 38. Rothschild A.J. Disinhibition, amnesic reactions, and other adverse reactions secondary to triazolam: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*, 1992, 53(Suppl): 69-79.
 39. Roth T., Hartse K.M., Saab P.G., Piccione P.M., Kramer M. The effects of flurazepam, lorazepam, and triazolam on sleep and memory. *Psychopharmacology (Berl)*, 1980, 70: 231-7.
 40. Canaday B.R. Amnesia possibly associated with zolpidem administration. *Pharmacotherapy*, 1996, 16: 687-9.
 41. Morgenthaler T.I., Silber M.H. Amnesic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Med*, 2002, 3: 323-7.
 42. Mendelson W.B. Clinical distinctions between long-acting and short-acting benzodiazepines. *J Clin Psychiatry*, 1992, 53(Suppl): 4-7.
 43. Morin C.M., Colecchi C., Stone J., Sood R., Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999, 281: 991-9.
 44. Walsh J.K., Schweitzer P.K. Ten-year trends in the pharmacological treatment of insomnia. *Sleep*, 1999, 22: 371-5.
 45. Kaynak H., Kaynak D., Gozukirmizi E., Guilleminault C. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant anti-depressants. *Sleep Med*, 2004, 5: 15-20.
 46. Nierenberg A.A., Adler L.A., Peselow E., Zornberg G., Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry*, 1994, 151: 1069-72.
 47. Walsh J.K., Erman M., Erwin C.W., et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone in DSM-III-R primary insomnia. *Hum Psychopharmacol*, 1998, 13: 191-8.
 48. Hajak G., Rodenbeck A., Voderholzer U., et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62: 453-63.
 49. Aslan S., Isik E., Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. *Sleep*, 2002, 25: 677-9.
 50. Hausser-Hauw et al. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of Doxylamine versus triazolam treatment in persistent sleep-onset insomnia. *Sep Hop Paris*, 1995, 71: no 23-24, 742-750.
 51. Practice Parameters for the Psychological and Behavioral Treatment of Insomnia: An Update. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep*, 2006, 29: 650-9.

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

Жизнь после инсульта и патогенетически обоснованная нейрореабилитация



С.Т. Туруспекова¹, Е.С. Нургужаев¹, Р.Б. Нуржанова¹, Б.К. Демесинова¹, Д.А. Митрохин¹, Б.Р. Нурмухамбетова¹, С.Б. Есентаева¹, Г.Ж. Жакенова², Ж.Б. Дюсембаева², М.М. Ибрагимов²
¹КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, кафедра нервных болезней с курсом нейрохирургии, Алматы, Казахстан
²Городская клиническая больница № 7, Алматы, Казахстан

Острые нарушения мозгового кровообращения в настоящее время являются одной из основных причин инвалидизации, когнитивных и дементных расстройств, которые в значительной мере влияют на качество жизни пациентов и являются важнейшей социально-экономической проблемой многих стран мира. Учитывая увеличение продолжительности жизни населения и, соответственно, увеличение потенциальных факторов риска, в будущем ожидается рост количества больных с цереброваскулярной катастрофой [1].

В отношении пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) успешность эффективности лечения связана с ранней нейрореабилитацией – сразу после развития инсульта, так как пик неврологического восстановления относится к первым трем месяцам. Все это требует иного, качественно нового подхода к процессу реабилитации, учитывающему характер и уровень нарушений, с применением новых инновационных технологий, работы мультидисциплинарных бригад и современных реабилитационных мероприятий.

Благодаря Государственной программе развития здравоохранения «Денсаулык» на 2016-2019 годы и реализации Дорожной карты по внедрению интегрированной модели управления острыми инсультами в Республике Казахстан на 2016-2019 гг., в стране в значительной степени снизилась смертность от ОНМК. Однако, у пациентов отмечаются различного рода остаточные яв-

ления, которые сопровождаются теми или иными неврологическими проявлениями. И встает вопрос о том, как он будет жить и взаимодействовать с социальной средой, какое у него будет качество жизни? При оценке тяжести состояния и возникшего дефицита традиционно принято учитывать в основном двигательные расстройства как причину нарушения трудоспособности и самообслуживания. Но ничуть не меньшее, а иногда и более значительное влияние на бытовую, трудовую и социальную адаптацию оказывают возникающие когнитивные, психоэмоциональные и вегетативные расстройства. Кроме того, когнитивный дефицит затрагивает и мотивационную сферу, тем самым усложняя и замедляя реабилитационный процесс [6].

В течение последнего десятилетия как профилактические, так и терапевтические стратегии предупреждения инсульта внесли значительный вклад в лече-

ние данного заболевания. Однако применяемые в практике методы терапии все еще не всегда могут обеспечить достаточно положительный исход или отсутствует возможность их применения ко всем пациентам [7]. При этом существует ряд терапевтических задач, до сих пор не имеющих эффективного решения: 1) восстановление структуры мозга после сосудистой катастрофы и его функций; 2) восстановление кровообращения в зоне острого нарушения мозгового кровотока [8]. Нерешенная проблема восстановления неврологического дефицита после инсульта приводит к неспособности пациента вести полноценный образ жизни, эффективно работать, адекватно воспринимать и удерживать информацию, обмениваться ею с окружающими, целенаправленно и мотивированно планировать и реализовывать свою деятельность [9]. Рушатся связи, сужается круг общения. Резко понижается социальный статус. К



сожалению, очень часто инсульт лишает человека способностей к элементарному самообслуживанию, родные и близкие такого неврологического больного в течение многих лет обречены на уход за беспомощным родственником. Все это отражается на трудоспособности населения, повышает экономическую и психологическую нагрузку на общество, ложится тяжелым экономическим бременем на государство, приводя к огромным финансовым потерям.

Нерешенная проблема недостаточности сосудистого русла в области повреждения головного мозга значительно снижает реализацию врожденной способности центральной нервной системы к компенсаторному перераспределению функций нейронов и репаративной регенерации головного мозга. В последнее время нам стало известно об удивительных свойствах нейропластичности церебральной ткани, установлено, что у людей на протяжении жизни в «зародышевой зоне» гиппокампа и субвентрикулярной зоне головного мозга рождаются новые нейроны и в благоприятных условиях способность к физиологической регенерации мозга может быть существенной [10-14]. Понимание роли нейропластичности является критически важным для оптимизации функционального восстановления и снижения выраженности инвалидизации у лиц, перенесших инсульт [15 -17]. Способность клеток нервной системы регенерировать анатомически и функционально изменяться связана не только с собственно нейронами, но и с качественными и количественными изменениями нейрональных связей и глиальных элементов [18], развитием новых сенсомоторных путей и интеграций в ЦНС в процессе восстановления [19, 20]. Следовательно, включение в комплексную реабилитацию препаратов, обладающих нейро-

цитопротекторным эффектом и способных повлиять на процессы нейропластичности, является патогенетически обоснованным.

Реабилитационные мероприятия, в том числе активизация и вертикализация пациента, должны начинаться в максимально ранние сроки, буквально уже в первые часы, соответственно вопросы и особенности их проведения в каждом конкретном случае целесообразно обсуждать с момента госпитализации [21]. Существует ряд доказательств эффективности ранней реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Так, по данным многоцентрового исследования AVERT, проведенного в соответствии с принципами доказательной медицины, ранняя реабилитация способствует снижению уровня смертности и инвалидизации пациентов после инсульта, их зависимости от окружающих лиц, уменьшению частоты и выраженности осложнений инсульта, а также улучшению качества жизни [22]. Преимущества ранней реабилитации заключаются в профилактике развития вероятных осложнений (пролежней, контрактур, болей в плече, аспирационных пневмоний, тромбоэмболий, недержания мочи и кала, запоров, депрессии, падений и переломов); более быстром и полном восстановлении различных функций пациента; нормализации проприоцептивной чувствительности, психоэмоционального состояния пациента и его родственников, повышении мотивации пациента к лечению.

Безусловно, основное направление реабилитации – физическая реабилитация. Однако степень восстановления моторных, сенсорных, когнитивных функций, уровень социально-бытовой адаптации, нормализация психоэмоционального состояния пациентов после инсульта, а также качество их жизни существенно зависят

не только от своевременного и адекватного применения различных методов физической и нейропсихологической реабилитации, осуществления правильного ухода, соблюдения мультидисциплинарного принципа ведения данной категории пациентов, но и адекватной и безопасной фармакотерапии. Согласно результатам различных исследований, использование лекарственных препаратов в рамках комплексной реабилитации также играет немаловажную роль в повышении эффективности восстановительного лечения [23, 24]. В настоящее время предлагается обширный арсенал фармацевтической продукции для улучшения результатов реабилитации пациентов с ИИ. Основной вопрос, который стоит перед специалистами при проведении медикаментозной реабилитации: какой препарат или какую комбинацию препаратов можно считать наиболее оптимальной и эффективной? Безусловно, одно из основных требований, предъявляемых к лекарственному препарату в рассматриваемых условиях, – его мультимодальность, нейропротективное и нейрорепаративное действие. К лекарственным средствам, удовлетворяющим данному требованию, с уверенностью можно отнести препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), получивший широкое распространение в терапии ишемического инсульта [25]. Это связано с тем, что Мексидол прерывает развитие ишемического каскада, влияя на такие его звенья, как оксидантный стресс и энергодефицит [26].

Мексидол – препарат с поли-таргетным механизмом действия, основными компонентами которого являются: антиоксидантный и мембранопротекторный эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и

мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [27-32].

Анализируя многолетние клинические исследования по применению Мексидола у пациентов с ИИ, можно констатировать, что препарат Мексидол представляет собой нейропротектор мульти-модального действия. В ходе этих исследований, направленных на оценку патогенетической обоснованности и клинической значимости применения препарата, было доказано положительное влияние Мексидола на гипоксию, энергодифицит, оксидантный стресс, липидный спектр, реологические свойства крови [33 -36]. С одной стороны, Мексидол ингибирует процессы перекисного окисления липидов, реагируя с первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает в мозге повышенный при патологии уровень оксида азота, с другой – повышает активность антиоксидантных ферментов (в частности, супероксиддисмутазы), ответственных за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода. Мексидол снижает уровень лактата и инозитола, что приводит к интенсификации аэробного окисления. Другими словами, Мексидол повышает реабилитационный потенциал пациентов с ИИ [37]. Следует отметить, что Мексидол сокращает сроки реабилитационных мероприятий и повышает эффективность вторичной профилактики инсульта как у пациентов с криптогенным генезом заболевания, так и у больных артериальной гипертензией. При этом отмечалась хорошая переносимость препарата у пациентов и его сочетаемость с другими лекарственными средствами и лечебными приемами, в том числе с тромболитической терапией [38-40]. Мексидол приводит к достоверному ускорению регресса неврологического дефицита и увеличению эффективности коррекционной

работы при различных видах речевых нарушений, происходит коррекция тревожных, депрессивных эпизодов, способствует профилактике формирования постинсультной депрессии, снижает риск повторного ИИ и прогрессирования гипоксических процессов в головном мозге [41-44]. Наиболее высокий эффект достигается при реабилитации, включающей комбинацию физических упражнений, тренировку мнестических функций и фармакотерапию препаратом Мексидол. Лучше других подвержены корректированию такие познавательные функции, как концентрация и устойчивость внимания [45].

Эффективность и безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом была оценена в ходе рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого клинического исследования «ЭПИКА» у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ, показано достоверное уменьшение симптомов и функциональных нарушений, отмечалось достоверно более выраженное по сравнению с плацебо улучшение жизнедеятельности по модифицированной шкале Рэнкина [46]. Таким образом, Мексидол показал свое позитивное действие на всех этапах лечения ИИ: неотложная помощь, стационарное лечение, реабилитация. По данным Стрельниковой И.А. и соавт. (2020), проведение последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол Форте 250 в остром и раннем восстановительном периодах ИИ положительно влияет на регресс очаговой неврологической симптоматики, увеличивает вероятность достижения независимости в повседневной жизни в 3,34 раза, способствует уменьшению выраженности оптико-пространственных, нейродинамических и мнестических нарушений [47]. В

этой связи, дальнейшие исследования применения Мексидола у пациентов с расстройствами мозгового кровообращения представляются весьма перспективными и актуальными [48].

В настоящее время проводятся два международных много-центровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования по оценке эффективности и безопасности последовательной терапии препаратами Мексидол раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) и Мексидол ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг у пациентов с хронической ишемией мозга «МЕМО», а также у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта «МИР», которые уже на предварительной стадии оценки свидетельствуют о высокой эффективности препарата Мексидол у этой категории больных.

Таким образом, применение Мексидола статистически значимо повышает эффективность реабилитации пациентов, перенесших ИИ, что проявляется позитивной динамикой восстановления неврологических функций пациентов, уровня их социально-бытовой адаптации, нормализацией психоэмоционального состояния, улучшения качества жизни. Как показали результаты многочисленных исследований, для повышения эффективности медикаментозной реабилитации с помощью препарата Мексидол целесообразно придерживаться последовательной ступенчатой схемы: парентеральное (10 мл препарата, введенного с 0,9 % изотоническим раствором в течение 2-х недель) и затем пероральное (по 750 мг в сутки, разделенный на три приема в день в течение 2 месяцев) применение Мексидола, что характеризуется безопасностью, высокой эффективностью, низким риском лекарственных взаимодействий.



Список литературы:

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245–254.
2. Варакин Ю.Я. Профилактика инсультов. *Медицина неотложных состояний*. 2007;2(9):98-103.
3. Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Транзиторные ишемические атаки: современный взгляд на актуальную проблему // *Трудный пациент*. 2011. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tranzitornye-ishemicheskie-ataki-sovremennyy-vzglyad-na-aktualnyyu-problemu> (дата обращения: 03.08.2020).
4. Парфенов В.А. Транзиторные ишемические атаки // *Атеротромбоз*. 2009. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tranzitornye-ishemicheskie-ataki> (дата обращения: 03.08.2020).
5. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack – 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25 (5): 457-507.
6. Курушина О.В., Барулин А.Е. Жизнь после инсульта: как быть и что делать? *PMЖ*. 2013; 16: 826.
7. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010); GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013; 1(5): e259–e281.
8. <http://pressria.ru/pressclub/20121009/600849312.html>.
9. Кальменова И.М., Аяганова Л.Б., Клипицкая Н.К. Лечение инфаркта мозга // *Вестник КазНМУ*. 2018. №3.
10. Carleton A., Petreanu L. T., Lansford R. et al. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb // *Nature Neuroscience*. 2003. Vol. 6(5). P. 507-518.
11. Цинзерлинг В.А., Сапаргалиева А.Д., Вайншенкер Ю.И., Медведев С.В. Проблемы нейропластичности и нейропротекции // *Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина*. 2013. №4.
12. Aimone J. B., Wiles J., Gage F. H. Computational Influence of Adult Neurogenesis on Memory Encoding // *Neuron*. 2009. Vol. 61. P. 187-202.
13. Aimone J. B., Deng W., Adult F. H. Neurogenesis: Integrating Theories and Separating Functions // *Trends in Cognitive Sciences*. 2010. Vol. 14. P. 325-337.
14. Kerner S. G., Parent J. M. Forebrain neurogenesis after focal ischemic and traumatic brain injury // *Neurobiol. Dis*. 2010. Vol. 37(2). P. 267-274.
15. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004, 104 (3): 73-9.
16. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсорной интеграции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013, 113 (12/2): 35-41.
17. Bowden MG, Woodbury ML, Duncan PW. Promoting neuroplasticity and recovery after stroke: future directions for rehabilitation clinical trials. *Curr. Opin. Neurol*. 2013, 26: 37-42.
18. Nieto-Sampedro M, Nieto-Dias M. Neural plasticity: changes with age. *J. Neural. Transm*. 2005, 112: 3-27.
19. Popovich DB, Popovich MB, Sinkjaer T. Neurorehabilitation of upper extremities in humans with sensory-motor impairment. *Neuromodulation*. 2002, 5(1): 54-67.
20. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Восстановление после инсульта и процессы нейропластичности // *МС*. 2014. №18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vosstanovlenie-posle-insulta-i-protsessy-neyroplastichnosti> (дата обращения: 03.08.2020).
21. Ковальчук В.В. и соавт. Пациент после инсульта. Особенности ведения и принципы реабилитации. Эффективная фармакотерапия. *Неврология. Спецвыпуск «Вторая столица»*. 2018 (24).
22. Bernhardt J., Dewey H., Collier J. et al. A very early rehabilitation trial (AVERT) // *Int. J. Stroke*. 2006. Vol. 3. P. 160–171.
23. Ковальчук В.В., Лалаян Т.В., Смолко Д.Г. Функциональное состояние пациентов после инсульта: возможности современных подходов к терапии // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. Вып. 15. *Неврология и психиатрия*. № 2. С. 8–12.
24. Ковальчук В.В. Коррекция когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пациентов, перенесших инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 10-1. С. 81–86.
25. Хасанова Д.Р., Гаврилов И.А., Прокофьева Ю.В., Камалов И.Р. Опыт внедрения многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным с инсультом в Республике Татарстан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114:8 (2):74-79.
26. Стаховская Л.В., Тютюмова Е.А., Федин А.И. Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 8, 2017; Вып. 2, С.75-80.
27. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // *Фарматека*. 2009. № 180 (6). С. 1–4.

28. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 12. С. 86–90.
29. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995. 271 с.
30. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. 2000. № 9. С. 3–12.
31. Шулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 2. С. 35–39.
32. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2016. № 7. С. 434-438.
33. Абраменко Ю.В. Влияние мексидола на изменения липидно-фосфолипидного профиля при острых нарушениях мозгового кровообращения у пациентов пожилого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):68–75.
34. Михайлова С.А. Нейропротекция при артериальной гипертензии и транзиторной ишемической атаке. Мексидол в клинике и эксперименте. РНМОТ.2019. С. 214-215.
35. Шарафутдинова К.М., Новикова Л.Б., Шарапова Л.Р. Применение препарата Мексидол в острейшем и остром периодах ишемического инсульта. Мексидол в клинике и эксперименте. РНМОТ.2019. С. 226-229.
36. Плотников Д.М., Штегмайер М.Н., Алиев О.И. Оценка реологических показателей крови у пациентов с острым ишемическим инсультом при применении препарата мексидол. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(Звып.2):76-82.
37. Лагутина Н.Ю. Эффективность применения Мексидола® у пациентов с ишемическим инсультом: обзор литературы за период 2012–2017 гг. Мексидол в клинике и эксперименте. РНМОТ. 2019. С.176-183.
38. Гайбарян А.А. К вопросу о нейрометаболической терапии и реабилитации у пациентов с ишемическим инсультом на поликлиническом этапе. Мексидол в клинике и эксперименте. РНМОТ. 2019. С. 86-87.
39. Кирилин Е.Ю., Коротин А.А., Мерзляков Д.Э., Авдейчев А.А., Фокина С.А., Котосова Е.А. Опыт применения препарата Мексидол® при ишемическом инсульте в условиях первичного сосудистого отделения. Мексидол в клинике и эксперименте. РНМОТ. 2019. С.146-148.
40. Киряков Б.Н., Майоров А.Ю. Опыт непрерывной инфузии препарата Мексидол® в острейшем периоде инфаркта мозга. Мексидол в клинике и эксперименте. РНМОТ. 2019. С. 149-151.
41. Коротаева О.В., Ермаченко Н.Е. Влияние препарата Мексидол® на восстановление речи у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в периоде ранней реабилитации. Мексидол в клинике и эксперименте. РНМОТ.2019. С. 164-168.
42. Лихачева Е.Б., Мещерякова Ю.Б. Диагностика и вторичная профилактика постинсультных осложнений у пациентов с афазиями. Мексидол в клинике и эксперименте. РНМОТ. 2019. С. 191-198.
43. Перминова С.К. Динамика неврологического статуса у пациентов с ишемическим инсультом в системе задней циркуляции на фоне парентерального применения препарата Мексидол. Мексидол в клинике и эксперименте. РНМОТ.2019. С.230-234.
44. Прокофьева Ю.В., Старостина Г.Х. Опыт применения препарата Мексидол® в ранний восстановительный период инсульта. Мексидол в клинике и эксперименте. РНМОТ. 2019. С.245-247.
45. Полтавская Т.С. Оценка эффективности ранней реабилитации в рамках комбинированной терапии с препаратом Мексидол в восстановлении когнитивных функций у больных инсультом в восстановительном периоде. Мексидол в клинике и эксперименте. РНМОТ. 2019. С. 241-244.
46. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117:3 (2):55-65.
47. Стрельникова И.А., Светкина А.А., Андрюхагина О.В. Эффективность и безопасность препарата Мексидол Форте 250 в рамках длительной последовательной терапии у больных с ишемическим инсультом в каротидном бассейне. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(Звып. 2):54-59.
48. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Демидова О.А. Эффективность применения этилметилгидроксипиридина сукцината в восстановительном лечении пациентов, перенесших ишемический инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(3):87-91.



МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ®

*улучшает метаболизм
и кровоснабжение
головного мозга*

РК-ЛС-5№016317 от 12.11.2015 г. до 12.11.2020 г.
РК-ЛС-5№015745 от 22.04.2015 г. до 22.04.2020 г.

- ◆ **ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ;**
- ◆ **ОСТРЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО И ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ), ПОСЛЕДСТВИЯ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ;**
- ◆ **ЛЕГКИЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА;**
- ◆ **ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА, ПОСЛЕДСТВИЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ;**
- ◆ **ПЕРВИЧНАЯ ОТКРЫТОУГОЛЬНАЯ ГЛАУКОМА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ, В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ (РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО И ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ);**
- ◆ **ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ НЕВРОТИЧЕСКИХ И НЕВРОЗОПОДОБНЫХ СОСТОЯНИЯХ;**
- ◆ **КУПИРОВАНИЕ АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА ПРИ АЛКОГОЛИЗМЕ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ НЕВРОЗОПОДОБНЫХ И ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТЫХ РАССТРОЙСТВ;**
- ◆ **ОСТРАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ.**

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



МЕКСИДОЛ®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл по 2 мл или 5 мл. **СОСТАВ:** 1 мл раствора содержит *активное вещество* – этилметилгидроксипиридина сукцинат - 50 мг. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** тошнота и сухость во рту, металлический привкус во рту, сонливость, аллергические реакции, неприятный запах, першение в горле и дискомфорт в грудной клетке. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Lapp-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы, повышенная индивидуальная чувствительность к препарату, острые нарушения функции печени и почек, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Усиливает действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противосудорожных средств (карбамазепина), противопаркинсонических средств (леводопа), нитратов. Уменьшает токсические эффекты этилового спирта. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** В отдельных случаях, особенно у предрасположенных пациентов с бронхиальной астмой при повышенной чувствительности к сульфитам, возможно развитие тяжелых реакций гиперчувствительности. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и потенциально опасными механизмами. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту.

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ®



Нозология	Период	Ампулы 50 мг/мл (2 и 5 мл), суточная дозировка	Таблетки 125 мг, суточная дозировка	Путь введения	Кратность приема и длительность терапии
Дисциркуляторная энцефалопатия	профилактика	200-250 мг (4-5 мл)	375-750 мг (3-6 таб)	внутримышечно	2 раза/сутки, 10-14 дней на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 2-6 недель
	фаза декомпенсации	200-500 мг (4-10 мл) 100-250 мг (2-5 мл)		внутривенно струйно (медленно) или капельно внутримышечно	1-2 раза/сутки, 14 дней 1 раз/сутки, 14 дней
Острые нарушения мозгового кровообращения, кровообращения, нарушения острого нарушения мозгового кровообращения	первые 10 - 14 дней	200-500 мг (4-10 мл)		внутривенно капельно	2-4 раза/сутки, 10-14 дней
	с 15 дня	200-250 мг (4-5 мл)		внутримышечно	2-3 раза/сутки, 14 дней на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 2-6 недель
Легкие когнитивные нарушения у больных пожилого возраста		100-300 мг (2-6 мл)		внутримышечно	1 раз/сутки, 14-30 дней
		375-750 мг (3-6 таб)		per os	на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 2-6 недель
Черепно-мозговая травма, последствия черепно-мозговых травм		200-500 мг (4-10 мл)		внутривенно капельно	2-4 раза/сутки, 10-15 дней
		375-750 мг (3-6 таб)		per os	на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 2-6 недель
Открытоугольная глаукома		100-300 мг (2-6 мл)		внутримышечно	1-3 раза/сутки 14 дней
		100-300 мг (2-6 мл)		внутримышечно	1 раз/сутки, 14-30 дней
Тревожные расстройства		200-500 мг (4-10 мл)		внутривенно капельно или внутримышечно	2-3 раза/сутки, 5-7 дней
		375-750 мг (3-6 таб)		per os	на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 2-6 недель
Абстинентный алкогольный синдром		200-500 мг (4-10 мл)		внутривенно капельно или внутримышечно	2-3 раза/сутки, 5-7 дней
		375-750 мг (3-6 таб)		per os	2-3 раза/сутки, на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 5-7 дней
Острая интоксикация антипсихотическими средствами		200-500 мг (4-10 мл)		внутривенно	1 раз/сутки, 7-14 дней
		375-750 мг (3-6 таб)		per os	на 3 приема (по 1-2 таб 3 раза/день), 2-6 недель

При инфузионном способе введения Мексидол® следует разводить в 0,9 % растворе натрия хлорида. Струйно Мексидол® вводят медленно в течение 5 - 7 мин. капельно – со скоростью 40 - 60 капель в минуту. Максимальная суточная доза не должна превышать 1,200 мг. Начальная доза – 125-250 мг (1-2 таблетки) 1-2 раза в сутки с постепенным повышением до получения терапевтического эффекта; максимальная суточная доза – 800 мг. (6 таблеток). Лечение прекращают постепенно, уменьшая дозу в течение 2-3 дней.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг. **СОСТАВ:** Одна таблетка содержит активное вещество: этилметилгидроксипиридина сульфат – 125 мг; **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** тошнота и сухость во рту, сонливость, аллергические реакции, металлический привкус во рту, неприятный запах, першение в гортанной клетке. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Lapp-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы, повышенная индивидуальная чувствительность к препарату, острое нарушение функции печени и почек, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность и период лактации. **ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ:** Мексидол® сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний. Усиливает действие бензодиазепиновых препаратов, антидепрессантов, анксиолитиков, противосудорожных средств и противоязвенных средств. Уменьшает токсические эффекты этилового спирта. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** В случае назначения препарата больным сахарным диабетом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови. Лечение в данном случае начинают с минимальных рекомендуемых доз с постепенным повышением (при отсутствии побочных реакций) до получения терапевтического эффекта. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами. Следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем.*

Представительство ООО «Векторфарм» в Республике Казахстан, 050009, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 165 Б, 8 этаж, офис 812, БЦ «МТС». Тел./факс : +7(727)349-59-88, E-mail: info-kz@vektorpharm.ru



Ведение пациентов с инсультом в разных странах: международный опыт и локальные особенности



А.И. Федин, К.Р. Бадалян
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

Одной из ведущих причин смертности, инвалидизации и выраженной дезадаптации пациентов является ишемический инсульт, на долю которого приходится около 80 % всех видов острого нарушения мозгового кровообращения. При этом примерно у 2/3 больных обнаруживаются остаточные явления нарушений мозгового кровообращения различной степени выраженности [1]. По данным Национального регистра инсульта, в России ежегодно регистрируются около 450 тыс. случаев заболевания, летальность достигает 35 %, и только около 20 % выживших больных могут вернуться к прежней работе [2]. В настоящее время проблеме ишемического инсульта уделяется огромное внимание, и одним из аспектов работы в этой области является разработка международных и отечественных рекомендаций по лечению и профилактике инсульта.

В январе 2018 года Американская ассоциация по проблемам сердца (American Heart Association, AHA) и Американская ассоциация по лечению инсульта (American Stroke Association, ASA) обновили рекомендации по раннему ведению пациентов с острым ишемическим инсультом, которые были опубликованы в журнале Stroke [3] и представлены на международной конференции по проблемам инсульта (International Stroke Conference 2018) 24-26 января в Лос-Анджелесе. Рекомендации AHA/ASA были основаны на анализе данных более 400 рецензируемых опубликованных исследований. Работы были изучены группой экспертов по управлению инсультом и являются наиболее полными рекомендациями по лечению ишемического инсульта, изданными с 2013 года. Неизменной, но крайне важной рекомендацией остается необходимость быстрого действия при появлении первых симптомов инсульта. Наиболее значимые обновления коснулись

возможностей телемедицины, а также расширения возможностей тромболитической терапии. Так, в обновленной версии руководства расширены показания к введению альтеплазы в течение первых 4,5 часа после начала инсульта. Теперь препарат может применяться у некоторых пациентов с легким инсультом. Однако врачам рекомендуется взвешивать риски и преимущества перед началом терапии в этой группе пациентов. В обновленном руководстве также отмечается, что в больницах, в которых отсутствуют неврологи и реаниматологи, владеющие методикой проведения тромболитической терапии, рекомендуется установка программ Telestroke, позволяющих обеспечить связь больниц со специализированными центрами. Ряд работ демонстрируют высокую эффективность обслуживания с использованием системы Telestroke, не отличающуюся от лечения в центре инсульта.

Согласно обзору последних исследований, расширены показа-

ния тромбэктомии: у некоторых пациентов с обширным инсультом механическая тромбэктомия может безопасно применяться до 16 часов после инсульта. При определенных условиях, основанных на данных расширенной визуализации головного мозга, у некоторых пациентов интервал может быть расширен до 24 часов. В предыдущих руководствах предел составлял шесть часов.

Расширены и показания в нейровизуализации в определенных аспектах, а также сокращены сроки ее проведения.

Раздел по рекомендациям назначения антиагрегантной терапии дополнен информацией о том, что у пациентов с малым инсультом двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин и клопидогрель) в течение 21 дня, которая была начата в течение 24 часов от момента появления симптомов, может быть полезной для ранней вторичной профилактики инсульта в период вплоть до 90 дней с момента появления симптомов [4, 5, 6].

Раздел 3.12 обновленных рекомендаций ASA/АНА, касающийся использования различных нейропротективных препаратов, остается неизменным: в настоящее время нет фармакологического или нефармакологического лечения с предполагаемым нейропротекторным действием, продемонстрировавшим эффективность в улучшении исходов ишемического инсульта (класс III, уровень достоверности А). Согласно тексту рекомендаций, недавние работы по изучению эффективности как фармакологического, так и нефармакологического действия нейропротекторной терапии при остром ишемическом инсульте продемонстрировали отрицательные результаты. Так, исследование FAST-MAG, в котором изучалась нейропротекторная эффективность инфузионного введения гиперактивного магния при острых инсультах у пациентов во время транспортировки машиной скорой помощи, не выявило различий между основной и контрольной группой плацебо [7]. Как отмечено в руководстве, ранее проведенный Кокрановский обзор исследований по эффективности нейропротекторных препаратов при остром ишемическом инсульте также подтверждает отсутствие на сегодняшний день какой-либо пользы этой группы препаратов.

В Европе последняя редакция рекомендаций по лечению и профилактике инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА), подготовленная совместно экспертами Европейской инсультной ассоциации (ESA) и Европейской инициативной группы против инсульта (EUSI), состоялась в 2008 году [27], впервые рекомендации по лечению инсульта EUSI были опубликованы в 2000 году [28]. В обновленном варианте большое внимание было уделено телемедицине: отмечено, что дистанционная передача телеметрической информации о состоянии пациента способна обеспечить более эффективное взаимодействие всех медицинских служб и существен-

но ускорить госпитализацию инсультных больных.

Особый акцент был сделан на проблеме транзиторных нарушений кровоснабжения мозга. Подчеркнуто, что экстренная госпитализация и оценка состояния пациентов с подозрением на ТИА позволяет впоследствии снизить риск развития инсульта.

Были внесены изменения по первичной профилактике инсульта. В главе о модификации образа жизни появились сведения об отсутствии профилактического эффекта от приема витаминов, антиоксидантов и гормональной заместительной терапии у женщин (те же сведения касаются и вторичной профилактики). Были также внесены изменения о возможностях антитромбоцитарной терапии в первичной профилактике инсульта. В раздел «Вторичная профилактика» были внесены рекомендации по лечению расстройств дыхания во время сна, таких как синдром сонных апноэ, с использованием аппаратуры для поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях. У больных с криптогенным инсультом рекомендовано эндоваскулярное закрытие открытого овального окна.

Раздел «Базисная терапия инсульта» практически не изменился и включал поддержание функций дыхания и кровообращения, коррекцию метаболических и волевых нарушений, контроль уровня артериального давления, профилактику и лечение таких состояний, как эпилептические приступы, венозные тромбозы, дисфагия, аспирационные пневмонии и другие инфекционные осложнения, коррекцию повышенного внутричерепного давления.

В разделе «Специфическая терапия» большой акцент был сделан на тромболитической, антитромбоцитарной и ранней антикоагулянтной терапии. Нейропротективной программы, согласно тексту рекомендаций 2008 года, продемонстрировавшей достоверное улучшение исхода заболева-

ния, не существует. Результаты исследований RCTs-эффективности ловушек свободных радикалов [29] и сульфата магнезии [30] оказались негативными.

Отдельное внимание уделялось ведению пациентов с отеком мозга и повышенным внутричерепным давлением.

До настоящего времени европейских обновлений рекомендаций по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками больше не проводилось. Однако в 2016 году рабочей группой Европейского общества кардиологов (ЕОК) и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике был проведен шестой пересмотр Клинических рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (СС3) в клинической практике.

В рекомендациях отдельное внимание уделяется факторам риска СС3 и их оценке, стратегии вмешательства на индивидуальном уровне (коррекция факторов риска) и вопросам профилактики.

В соответствии с рекомендациями Европейской организации по борьбе с инсультом, Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации по лечению инсульта, Российскими национальными клиническими рекомендациями, внутривенный тромболитический метод является наиболее эффективным медикаментозным методом терапии ишемического инсульта в первые 4,5 часа от начала развития симптоматики (уровень доказательности 1, степень рекомендации А) [3, 8, 27, 31]. В настоящее время в связи с большей эффективностью тромболитической терапии по сравнению с другими методами лечения в остром периоде инсульта, а также исходя из фармакоэкономических данных, во всем мире прилагаются значительные усилия, чтобы как можно чаще использовать тот или иной метод реперфузии [32, 33].

В Российской Федерации впервые методы системного и селек-



тивного внутриартериального тромболитического были внедрены в клинику НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РГМУ им. Н.И. Пирогова на базе ГКБ № 31 в 2005-2006 годах. С 2008 года тромболитическая является неотъемлемой частью оказания медицинской помощи больным с инсультом в условиях региональных и первичных сосудистых отделений, созданных в рамках реализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сосудистых заболеваний, и входит в действующие Клинические рекомендации по ведению пациентов с инфарктом мозга (ишемическим инсультом) и транзиторными ишемическими атаками (2015). Новые технологии реперфузионной терапии в первые часы ишемического инсульта активно внедряются в нашей стране, качественно изменяя подходы к ведению больных, достоверно улучшая исходы заболевания и обуславливая снижение летальности и высоко достоверное увеличение числа лиц с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций [35].

Проведение внутривенной тромболитической терапии пациентам с верифицированным ишемическим инсультом показано в случае, если время от появления первых симптомов заболевания до момента начала лечения не превышает 4,5 часа и ограничено возрастными рамками от 18 до 80 лет.

Широкому применению тромболитического в клинической практике препятствует значительное количество ограничений и противопоказаний, а также высокая стоимость. Например, в США тромболитическая при инсульте применяется дольше, чем в Европе, и по абсолютному количеству проведенных процедур американские неврологи лидируют в мире. Тем не менее на долю пациентов, пролеченных этим методом, приходится немногим более 4 % от общего числа больных инфарктом мозга. В настоящее время в РФ тромболитическая проводится приблизительно 2,5 % пациентам с подтвержденным ди-

агнозом «ишемический инсульт». Территориальной особенностью России является большая протяженность страны и неравномерное распределение населения на значительной территории – низкая плотность населения и его сосредоточенность в крупных и мелких административных центрах, как, например, в Сибири и Дальнем Востоке, что не благоприятствует доставке пациентов с инсультом в сосудистый центр в пределах «терапевтического окна», позволяющего провести тромболитическую терапию.

В дополнение к вышеизложенному в обновленных Клинических рекомендациях по ведению пациентов с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками, разработанных в 2015 году совместно Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом, Всероссийским обществом неврологов, Ассоциацией нейрохирургов России, межрегиональной общественной организацией «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов», а также Союзом реабилитологов России, нейропротекции уделяется особое внимание [8]. В текущей редакции выделены два направления, один из механизмов нейропротекции направлен на прерывание быстрых процессов некротической смерти клеток, связанных с деятельностью глутамат-кальциевого каскада. Второе направление нейропротекции – уменьшение выраженности «отдаленных последствий» ишемии: окислительного стресса, избыточной синтеза NO, активации митохондрий, дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции, трофической дисфункции и апоптоза, лежащих в основе отсроченной смерти клеток нервной ткани.

В настоящее время общепризнанной программы нейропротекции, доказавшей эффективность в отношении улучшения исхода заболевания, не существует, однако в РФ имеется большой эмпириче-

ский опыт применения нейроцитопротекторов при ишемическом инсульте, для большинства препаратов этой группы успешно продемонстрирована безопасность их применения [9-25].

Основные направления фармакологической нейропротекции связаны с восстановлением клеток ишемической полутени и со стимуляцией репаративных процессов. Хотя ряд фармакологических средств продемонстрировал обнадеживающие результаты в пилотных исследованиях, результатов высокого класса и уровня доказательности в клинических испытаниях нейропротекторов до сих пор получено не было, что объясняет отсутствие фармакологических нейропротективных средств в обновленных зарубежных клинических рекомендациях. Тем не менее ведущие эксперты признают, что неудачи нейропротективных средств в больших клинических испытаниях имеют объективные причины (позднее начало применения нейропротекторов, включение в исследование большого количества легких или слишком тяжелых случаев ОНМК, использование выборок с неадекватной рандомизацией и неравномерным распределением признаков).

Некоторые препараты ноотропного действия не рекомендованы к применению в остром периоде инсульта; согласно тексту рекомендаций, «не рекомендовано применять в остром периоде ишемического инсульта препараты, способствующие истощению нейронов или вызывающие синдром обкрадывания». К таким препаратам относятся ноотропы и сосудистые средства (пирацетам, аминофиллин, пентоксифиллин, ницерголин) [26, 10, 27]. Ряд экспертов полагают, что применение безопасных видов нейропротекции полезнее, чем отказ от нее. Это позволяет российским экспертам более смело рекомендовать ряд нейропротективных средств при ишемических нарушениях мозгового кровообращения.

Учитывая то обстоятельство, что в настоящих условиях нейропротективная терапия является в известном смысле эмпирической, важно соблюдать условия, при которых нейропротекция будет максимально безопасной и эффективной. Нейропротекция должна хорошо сочетаться с основной терапией, не влиять на эффективность применяемых средств базового и специфического лечения.

В РФ в качестве нейропротекторной терапии наиболее часто назначаются препараты «Мексидол» (этилметилгидроксипиридина сукцинат, ООО «НПК Фармасофт», РФ), «Актовегин» (депротеинизированный гемодериват крови телят, РУ: ООО «Такеда Фармасьютикалс», Австрия), «Церебролизин» (МНН – нет, РУ: ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ, Австрия), и «Цитиколин» (МНН – цераксон, РУ: Феррер Интернасьональ С.А., Испания). Этилметилгидроксипиридина сукцинат, церебролизин и цераксон входят в действующие стандарты ведения пациентов с ишемическим инсультом (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга»). Все вышеперечисленные препараты входят в Клинические рекомендации по ведению пациентов с транзиторными ишемическими атаками и инфарктом мозга, действующие в РФ, с разной степенью доказательности, в том числе самым высоким в данной группе – уровнем убедительности В, уровнем достоверности 2А. Несмотря на то, что «исторической родиной» актовегина и церебролизина является Австрия, где в том числе в настоящее время находятся производственные площадки, а «родиной» цитиколина

является Испания, данные препараты в силу различных причин широко не назначаются в Европе, не входят в Европейские и Американские клинические рекомендации по ведению пациентов с инсультом и не одобрены к применению FDA (США).

Таким образом, ведение пациентов с инфарктом мозга имеет территориальную специфику. Фармакологическая нейропротекция пациентов с инсультом не нашла широкого распространения в других странах и относится к так называемым RSD (Russian Specific Drugs), назначается в РФ на всех этапах оказания медицинской помощи больным с ишемическим инсультом: догоспитальном, госпитальном и реабилитационном, что закреплено в нормативно-правовой базе – Стандартах и Клинических рекомендациях. К этой же группе RSD относятся препараты-нейропротекторы зарубежных производителей, для которых территория РФ и стран СНГ является основным рынком сбыта. Нейропротекция в РФ является локальной самобытной историей, сформированной эмпирическим опытом многими поколениями специалистов. В то же время это не исключает формирования доказательной базы препаратов с нейропротекторным действием с учетом требований доказательной медицины, особенностей механизма действия нейропротекторов и с учетом их роли в патогенезе развития ишемических поражений головного мозга.

В настоящее время в РФ много внимания уделяется стандартизации оказания помощи больным с наиболее распространенными и социально значимыми заболеваниями. В действующей редакции Клинических рекомендаций по ведению пациентов с транзиторными ишемическими атаками и инфарктом мозга (ишемическим

инсультом) в РФ присутствуют как общепризнанные мировым медицинским сообществом методики (реперфузионная терапия, в том числе системный тромболизис), так и раздел «метаболическая поддержка», обосновывающий фармакологическую нейропротекцию. Нормативно-правовая база оказания помощи таким больным обновляется с позиций доказательной медицины. С другой стороны, нельзя переоценивать значение доказательной медицины, в основе которой лежат статистические методы, зачастую игнорирующие качественные показатели, и допущения, которые могут быть подвергнуты критике. В эпоху «больших данных» мета-анализы по типу Кокрейновских более не представляют собой особо ценный подход к исследованию доказательности терапевтических вмешательств в том числе и потому, что используют устаревшие и зачастую ошибочные подходы к анализу данных [34, 35].

Таким образом, в основе принятия решения о ведении пациента должно быть именно клиническое мышление, которое является основой медицинского познания, часто требующего быстро и своевременно принимать решение о природе заболевания, исходя из единства осознаваемых и неосознаваемых, логических и интуитивных компонентов опыта, в том числе эмпирического. При формировании нормативно-правовой базы оказания медицинской помощи пациентам с социально значимыми заболеваниями необходимо учитывать как признанные мировым сообществом методики, так и ориентироваться на клиническое мышление и эмпирический опыт специалистов.

Список литературы находится в редакции «Невроньюс. Новости неврологии»

Два редких неврологических состояния у пациентов с COVID-19

У 50-летнего мужчины развился синдром Миллера-Фишера, у 39-летнего мужчины – краниальный полиневрит.

Отчет был опубликован в интернете 17 апреля в журнале *Neurology*.

50-летний мужчина был госпитализирован в отделение неотложной помощи с температурой 37,7°C. Он сообщил о двухдневной вертикальной диплопии, периоральных парестезиях и нестабильности походки. В неврологическом статусе обращает на себя внимание, что когнитивные функции и речь остались интактны.

За пять дней до этого у него развились кашель, недомогание, головная боль, боли в пояснице, лихорадка, аносмия.

При нейро-офтальмологическом обследовании была выявлена правосторонняя гипертропия во всех квадрантах, серьезные ограничения на приводящие и опускающие движения правого глаза, а также нистагм левого глаза при взгляде влево. Эти результаты согласуются с правым межъядерным офтальмопарезом и правым фасциальным глазодвигательным параличом.

Пациент ответил на внутривенную терапию иммуноглобулинами, и был выписан домой через 2 недели после поступления.

39-летний мужчина был госпитализирован в отделение неотложной помощи, заболевание началось остро с диплопии. Тремя днями ранее у него была диарея, низкая температура и общее недомогание, без каких-либо головных болей, респираторных симптомов или одышки.

Обследование показало эзотропию 10 призматических диоптрий на дальнем расстоянии и 4 призматических диоптрий на близком расстоянии, тяжелый дефицит отведения в обоих глазах и нистагм, преимущественно вверх, все это согласуется с двусторонним параличом отведения.

Пациент был выписан домой и лечился симптоматически с помощью ацетаминофена и телемедицинского мониторинга «из-за того, что больница была переполнена COVID-19 пациентами», пишут исследователи во главе с Консуэло Гутьеррес-Ортис, доктором медицинских наук, больница *Universitario Príncipe de Asturias*, Мадрид, Испания. Через две недели он полностью выздоровел в неврологическом плане, с регрессом глазодвигательных нарушений.

«Синдром Фишера и краниальный полиневрит у этих двух пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 могут быть просто совпадением. Однако, принимая во внимание временную связь, мы считаем, что COVID-19, возможно, был ответствен за развитие этих двух неврологических картин», – отмечают авторы.

Источник: <http://www.evidence-neurology.ru/news/covid-19-i-soputstvuiuschie-nevr/>

Ссылка на оригинальный текст: <https://blogs.neurology.org/global/invited-commentary-be-cautious-of-comorbidities-of-covid-19-and-neurologic-diseases/>

Психологические расстройства способны запускать процессы старения

Установлено, что депрессивные, тревожные и некоторые другие психические расстройства могут оказывать разрушительное воздействие на физиологическое состояние людей. Последние исследования показали, что расстройства психики способны ускорять процессы старения.

Шведскими учеными под руководством клинического психолога Кристофера Монссона из Каролинского института (Швеция) проведено исследование, которое помогло установить, что применение адекватной терапии, направленной на уменьшение тревожного состояния, способствует улучшению маркеров клеток, препятствуя их преждевременному старению.

Клеточный возраст хромосом зависит от длины теломеров – короткие последовательности ДНК, расположенные на концах хромосом. Регулярное деление клеток приводит к укорачиванию теломер, и в определенный момент деление прекращается, организм начинает стареть.

Проведенные ранее исследования обнаружили взаимосвязь между укорочением теломеров и стрессовыми ситуациями. Участники нового исследования решили проверить образцы крови у пациентов с социально-тревожным расстройством. Всего было проанализировано 46 образцов крови, взятых в начале исследования, и спустя 9 недель, после начала терапевтического лечения. В процессе исследования ученые измеряли длину теломер, а также уровень теломеразы и глутатионпероксидазы (GPx) – антиоксидантного фермента, борющегося со свободными радикалами.

Даже несмотря на короткий срок исследования, ученым удалось установить повышение фермента теломеразы на фоне терапевтического лечения, при одновременном снижении тревожного состояния у пациентов.

Эксперты планируют провести более длительное исследование, чтобы подробно изучить происходящие в теломерах изменения. Однако уже теперь исследователи уверены, что поведенческие изменения оказывают влияние на самочувствие и продолжительность жизни людей на клеточном уровне.

Источник: <https://med-heal.ru/>

Наличие симптомов ишемического инсульта как особенность течения Covid-19 у молодых пациентов

Настоящий отчет группа врачей Mount Sinai Health System, New York, NY посвятила памяти погибшего от Covid-19 коллеге невропатологу Gary Sclar.

Чтобы быстро донести до мировой медицинской общественности новую информацию об особенностях клинического течения и лечения Covid-19, New England Journal of Medicine инициировал серию отчетов о случаях, с которыми практикующие врачи сталкиваются при лечении пациентов и являются важными с точки зрения экспертов. Данные отчеты следует рассматривать как наблюдения, а не как рекомендации для оценки или лечения.

Вот один из них: «В течение периода с 23 марта по 7 апреля 2020 года в общей сложности у пяти пациентов в возрасте до 50 лет, поступивших в стационар Mount Sinai Health System, New York, NY с Covid-19, были вновь выявлены симптомы ишемического инсульта.

У всех пяти пациентов лабораторно была подтверждена инфицированность SARS-CoV-2. При поступлении у этих пяти пациентов средний балл по шкале NIHSS составил 17 (что соответствует тяжелому инсульту), а у одной пациентки после обследования наличие инсульта было подтверждено визуально. У ранее здоровой 33-летней женщины в течение недели до поступления отмечался кашель, головная боль и озноб. Затем у нее появились прогрессирующая дизартрия с онемением и слабостью в левой руке и левой ноге. За неотложной помощью все это время она не обращалась из-за страха заболеть Covid-19. Когда она поступила в госпиталь, оценка по шкале инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS) составила 19 (оценки варьируются от 0 до 42; более высокие числа указывают на большую степень тяжести инсульта), а компьютерная

томография и ангиография показали частичный инфаркт мозговой ткани в зоне правой средней мозговой артерии с частично окклюзионным тромбом в бифуркации правой сонной артерии. При КТ-ангиографии были обнаружены пятнистые затемнения в обеих верхушках легких. Немедленно была начата антиагрегантная, а затем и антикоагулянтная терапия. Эхокардиография и МРТ головы и шеи не выявил источника тромба. Повторная КТ-ангиография на 10-й день пребывания в стационаре показала полное разрешение тромба и пациентка была переведена в реабилитационный центр.

Также врачи особо отметили, что каждые 2 недели в течение предыдущих 12 месяцев им приходилось сталкиваться с симптомами ишемического инсульта в среднем у 0,73 пациентов моложе 50 лет.

Ретроспективное исследование данных о вспышке Covid-19 в Ухане, Китай, показало, что частота инсультов среди госпитализированных пациентов с Covid-19 составила приблизительно 5%. Самому молодому пациенту в этой серии было 55 лет».

По-видимому, развивающиеся коагулопатия и сосудистая эндотелиальная дисфункция при Covid-19 являются одними из патофизиологических факторов, приводящих к ишемическому инсульту, и в целом повышающих риск летального исхода у молодых пациентов.

Источник: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009787?query=featured_home



Неврологи сообщили, как Интернет меняет мозг человека

Научные сотрудники из университетов Оксфорда и Гарварда (Лондон) вместе со специалистами из Западного Сиднея сообщили всему миру о том, что длительное «зависание» в сети Интернет отрицательно воздействует на концентрацию внимания, а также заметно ухудшает память человека.

Авторы работы решили проанализировать несколько десятков работ, в которых объяснялось влияние Сети на психику человека, а также способность к мышлению у людей.

Во время поиска или просмотра интересующей человека информации зачастую выскакивают разнообразные уведомления и рекламы.

Эти дополнительные нагрузки на головной мозг уменьшают способность к концентрации. Особенно это заметно после интернет-шопинга. К примеру: простое изучение информации, без дополнительных нагрузок на головной мозг, подобного влияния не имеет.

Как рассказывает старший научный сотрудник из Западного Сиднея, люди, которые регулярно переключают свое внимание с одного текста на другой в связи с потоком дополнительных данных, совершают больше усилий для концентрации внимания при усвоении необходимого материала.

Источник: <https://med-heal.ru/>

Отбросьте лишнюю тревогу



МАГНЕ В₆[®] ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ

Одна таблетка содержит *активные вещества*, магния лактата дигидрат – 470 мг (эквивалентно 48 мг магния), пиридоксина гидрохлорид – 5 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

• Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожные состояния легкой степени, проходящая усталость, незначительные нарушения сна
- признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца)
- мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах

Взрослые: по 4-6 таблеток, разделяя их на 2-3 приема в день

Дети: таблетки, покрытые оболочкой, не следует назначать детям младше 6 лет (Дети до 6 лет могут применять другие формы препарата).

Для детей старше 6 лет (массой тела > 20 кг) назначать магнии по 5 - 10 мг/кг/сутки, то есть по 2 - 4 таблетки в день, разделяя их на 2-3 приема.

Подростки старше 14-летнего возраста (массой тела > 50 кг) могут принимать препарат, как и взрослые.

Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется.

Способ введения:

Для приема внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая большим количеством воды, после еды.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:

- диарея
- абдоминальная боль
- аллергические реакции
- кожные реакции



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м²)
- одновременный прием с леводопой не рекомендуется в связи с содержанием пиридоксина в составе препарата
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Меры предосторожности. ЭТОТ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.

Беременность и период лактации. В связи с отсутствием доступных данных относительно безопасности применения у беременных или кормящих женщин, не рекомендуются превышение максимально рекомендуемых терапевтических доз (т.е. рекомендуемая суточная норма каждого из компонентов, а именно магния: 250 мг/день; рекомендуемая суточная норма витамина В₆: 25 мг/день).

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Не применимо.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК - БЕЗ РЕЦЕПТА

PK-LC-5N022401 от 27.09.2016 г. действительно до 27.09.2021 г.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

БЕТАСЕРК®

бетагистин



KZN2121690

Регистрационные удостоверения

РК-ЛС-5№018569 от 26.12.2016г.

РК-ЛС-5№018570 от 26.12.2016г.

РК-ЛС-5№018571 от 26.12.2016г.

Без ограничения срока действия.

Международное непатентованное название

Бетагистин

Лекарственная форма

Таблетки 8 мг, 16 мг и 24 мг

Фармакотерапевтическая группа

Средства для устранения головокружения. Бетагистин. Код АТХ N07CA01

Показания к применению: синдром Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов, включая головокружение (сопровождающееся тошнотой и рвотой), шум в ушах, прогрессирующее снижение слуха (тугоухость), симптоматическое лечение вестибулярного головокружения

Способ применения и дозы

Таблетки 8 и 16 мг:

Суточная доза для взрослых составляет 24-48 мг, которую делят на 2-3 приема:

Таблетки 8 мг	Таблетки 16 мг
1-2 таблетки 3 раза в сутки	1/2-1 таблетка 3 раза в сутки

Таблетки 24 мг:

Суточная доза для взрослых составляет 48 мг, разделенные на 2 приема.

Таблетки 24 мг
1 таблетка 2 раза в сутки

Дети и подростки: Бетасерк® не рекомендуется назначать лицам младше 18 лет, так как данных о безопасности и эффективности не достаточно.

Особые группы пациентов: не требуется особого подбора дозы Бетасерка у пожилых, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

Побочное действие

Часто (по данным клинических исследований): тошнота, диспепсия, головная боль (частота сравнима с группой, принимавшей плацебо).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных компонентов препарата;
- феохромоцитомы

Лекарственные взаимодействия: рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении Бетасерка и ингибиторов MAO (включая селективные MAO-B).

Так как бетагистин является аналогом гистамина, при совместном назначении Бетасерка с антигистаминными препаратами возможно снижение эффективности одного из препаратов.

Особые указания: пациенты с бронхиальной астмой и/или язвенной болезнью желудка в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении во время лечения Бетасерком.

Беременность и грудное вскармливание
Бетасерк® не следует применять во время беременности, если только предполагаемая польза для матери не превышает потенциальный риск для плода/ребенка.

При необходимости назначения Бетасерка кормящей женщине, следует отменить грудное вскармливание.

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.

Условия отпуска из аптек: по рецепту

Производитель

Майлан Лабораториз САС, Франция
Шатийон-сюр-Шаларон, Рут де Бельвилль, Майар 01400

Владелец регистрационного удостоверения

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Нидерланды С. Д ван Хоутенлаан 36, 1381 СП Веесп

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Абботт Казахстан»
050060 Республика Казахстан, г. Алматы,
ул. Ходжанова 92, офис 90
тел.: +7 7272447544, +7 7272447644,
e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com
Разрешение № 2904 от 20.04.2020.

 **Abbott**