

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

Клинический протокол
диагностики и лечения.
Церебральный венозный
тромбоз

Современные стратегии
лечения приступа мигрени

Оптимизация метода
диагностики кардиальной
автономной невропатии при
сахарном диабете 2-го типа

Потенциальная роль
кишечной микробиоты в
формировании болезни
Альцгеймера

Терапия постинсультных
когнитивных нарушений.

Головокружение у
пациентов с диагнозом
дисциркуляторной
энцефалопатии



№3 (163), 2022

Неврология
Психиатрия



ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ МЕЛБЕК®

Международное непатентованное название
Мелоксикам

Лекарственная форма

раствор для внутримышечных инъекций, 15 мг/1.5 мл
таблетки 15 мг
таблетки 7,5 мг

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Мелоксикам полностью абсорбируется после внутримышечного введения. Относительная биодоступность по сравнению с биодоступностью при приеме внутрь составляет почти 100%. Поэтому при переходе с инъекционной на пероральные формы подбора дозы не требуется. После введения 15 мг препарата внутримышечно пиковая концентрация в плазме, составляющая 1.6–1.8 мкг/мл, достигается через 60–96 мин.

Фармакодинамика

МЕЛБЕК® нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) из класса энолиевой кислоты, оказывающее противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие. Механизм вышеперечисленных эффектов состоит в способности препарата МЕЛБЕК® ингибировать биосинтез простагландинов, являющихся медиаторами воспаления.

Механизм действия связан с преимущественно селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – специфического фермента, участвующего в развитии процессов воспаления. Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтический эффект НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть причиной побочных действий со стороны желудка и почек.

Показания к применению

- кратковременное симптоматическое лечение при обострении остеоартроза (облегчение боли)
- симптоматическое лечение ревматоидного артрита
- симптоматическое лечение анкилозирующего спондилоартрита

Способ применения и дозы

Внутримышечное введение препарата МЕЛБЕК® показано только в течение первых нескольких дней лечения, но не более 2–3 дней (при непереносимости перорального или ректального введения препарата). Вероятность нежелательных реакций увеличивается вместе с дозой и продолжительностью воздействия, поэтому следует использовать наименьшую возможную продолжительность и минимальную эффективную суточную дозу.

Суточную дозу таблетированной формы 7.5, 15 мг принимать однократно, во время еды, запивая водой.

Внутривенное введение раствора МЕЛБЕК® запрещено.

Побочные действия

Нежелательные явления приведены ниже с использованием следующей классификации: очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, очень редко $< 1/10000$, не известно – не может быть определено из доступных данных. *Нарушения кровеносной и лимфатической систем.* Нечасто: анемия. Редко: изменение формулы крови (включая изменение лейкоцитарной формулы), лейкопения, тромбоцитопения, цитопения (при одновременном применении потенциально миелотоксических лекарственных средств, в частности метотрексата). *Нарушения иммунной системы.* Нечасто: другие реакции гиперчувствительности немедленного типа. Редко: анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции. *Психические нарушения.* Редко: изменение настроения. Неизвестно: спутанность сознания, нарушение ориентации. *Нарушения нервной системы.* Часто: головная боль. Неизвестно: головокружение, сонливость. *Офтальмологические нарушения.* Редко: конъюнктивит, нарушение зрения, в т.ч. нечеткость зрения. *Нарушения органов слуха.* Нечасто: головокружение. Редко: шум в ушах. *Сердечные нарушения.* Редко: сердцебиение. *Сосудистые нарушения.* Нечасто:

повышение артериального давления, чувство прилива крови к лицу. *Нарушения органов дыхания.* Редко: острое развитие бронхиальной астмы (у пациентов с аллергией к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП). *Желудочно-кишечные нарушения.* Часто: боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота. Нечасто: скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит, запор, метеоризм, отрыжка, стоматит. Редко: гастродуоденальная язва, колит, эзофагит. Очень редко: перфорация желудочно-кишечного тракта (возможен летальный исход). *Нарушения гепатобилиарной системы.* Нечасто: преходящие изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина). Очень редко: гепатит. *Кожные нарушения.* Нечасто: зуд, ангиоэдема. Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница. Очень редко: буллезные дерматиты, мультиформная эритема, сыпь. Неизвестно: фотосенсибилизация. *Нарушения мочеполовой системы.* Нечасто: изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови). Очень редко: острая почечная недостаточность, затруднение при мочеиспускании, острая задержка мочи. *Нарушения со стороны репродуктивной системы.* Неизвестно: женское бесплодие, задержка овуляции. *Общие нарушения и местные реакции.* Часто: отечность в месте введения, болезненные ощущения в месте введения. Нечасто: отеки

Противопоказания

- повышенная чувствительность к мелоксикаму, ацетилсалициловой кислоте и другим НПВС
- бронхиальная астма, полипоз слизистой носа, ангионевротический отек или уртикарные высыпания, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВС
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона
- желудочно-кишечное кровотечение, цереброваскулярное кровотечение или другие геморрагические заболевания
- тяжелая печеночная и почечная недостаточность
- выраженная неконтролируемая (декомпенсированная) сердечная недостаточность
- болевой синдром после операции коронарного шунтирования (наложение обходных анастомозов)
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Форма выпуска и упаковка

- по 1.5 мл препарата помещают в ампулу из бесцветного прозрачного стекла с линией для разлома. На ампулу наносят текст методом глубокой печати быстро-закрепляющейся краской.
- по 3 ампулы в пластиковом разделительном сепараторе вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.
- по 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной. По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.



PK-ЛС-5№019703 от 23.01.2018 до 23.01.2023
PK-ЛС-5№004689, PK-ЛС-5№004687 от 23.05.2016 бессрочно

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е. тел: +7 (727) 399-50-50, факс: +7 (727) 399-60-60, e-mail: nobel@nobel.kz., ww.nobel.kz
Лицензия № ИПОР 64604515P от 09.09.2003 г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18 г.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ
ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы неврологии и психиатрии.

Этот номер мы начинаем с «Клинического протокола диагностики и лечения. Церебральный венозный тромбоз». Статья предназначена для неврологов, анестезиологов-реаниматологов, нейрохирургов.

Во многих развитых странах отмечается явная тенденция к увеличению в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста, наиболее частой причиной заболеваемости и смертности которых является хроническая ишемия мозга (ХИМ) – медленно прогрессирующая дисфункция головного мозга вследствие диффузного или мелкоочагового повреждения мозговой ткани на фоне длительной недостаточности церебрального кровоснабжения.

В рубрике «События и комментарии» мы освещаем II-й Казахстанско-Российский Неврологический Форум «Современные аспекты клиники, патогенеза и лечения неврологических заболеваний», посвященный клинике, диагностике, терапии при хронической ишемии мозга.

В разделе «Актуальная тема» вашему вниманию представлены статьи, где обсуждаются современные стратегии лечения приступа мигрени, терапия постинсультных когнитивных нарушений.

Практическим врачам будут интересны статьи о комплексной терапии последствий коронавирусной инфекции COVID-19. Статья «Рациональная НПВС-терапия заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом» обращает внимание на проблему нежелательных явлений, сопровождающихся приемом НПВС и предлагает пути ее решения. Рассмотрены основные сведения о механизме действия и классификации НПВП.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz

С уважением, Дуйсеева Гульмира



Учредитель:
ТОО «Masters Trade»

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информатики РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.

Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Нур-Султан)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Нур-Султан)
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. (Нур-Султан)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Мукатова И.Ю. (Нур-Султан)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Нур-Султан)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Нур-Султан)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:
Владимирская Валентина,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:

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
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
50016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
тел: +7 (727) 327-72-45
e-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

| | |
|--|----|
| Клинический протокол диагностики и лечения. Церебральный венозный тромбоз | 6 |
| Новые возможности в терапии астенических симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. <i>В.Н. Шишкова, А.И. Мартынов</i> | 16 |

СОБЫТИЕ. КОММЕНТАРИИ

| | |
|---|----|
| Клинический полиморфизм хронической ишемии мозга. Диагностика и терапевтические стратегии..... | 28 |
|---|----|

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

| | |
|--|----|
| Современные стратегии лечения приступа мигрени. <i>Г.Р. Табеева</i> | 34 |
| Оптимизация метода диагностики кардиальной автономной невралгии при сахарном диабете 2-го типа. <i>Л.С. Мошхоева, А.Н. Баринев</i> | 42 |
| Терапия постинсультных когнитивных нарушений. <i>А.Ю. Емелин</i> | 48 |
| Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера. <i>Г.Р. Бикбавова, С.И. Лопата, М.Б. Кидалов, В.А. Ахмедов</i> | 54 |

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

| | |
|---|----|
| Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны». <i>В.В. Ковальчук</i> | 57 |
|---|----|

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

| | |
|---|----|
| Характеристики пожилого пациента с когнитивными расстройствами в амбулаторной практике. <i>А.В. Турушева, Т.А. Богданова, Е.В. Фролова, Д.Л. Логунов</i> | 69 |
| Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19. <i>О.В. Воробьева</i> | 74 |
| Влияние накопления железа в базальных ганглиях на функциональность белого вещества головного мозга у пациентов на ранней и развернутой стадиях болезни Паркинсона. <i>А.Б. Буряк, А.Г. Труфанов, С.Н. Рашидова, А.Ю. Ефимцев, Е.В. Кузнецова, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко</i> | 83 |
| Перекрестные помехи веганства у подростков и дефицита витамина В12: клинический случай. <i>Л.Б. Куанова</i> | 90 |
| Физиологические показатели при различном прогнозе острого периода геморрагического инсульта. <i>И.С. Курепина, Р.А. Зорин, А.А. Косолапов</i> | 94 |
| Рациональная НПВС-терапия заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом. <i>В.В. Скворцов, А.Н. Горбач, Е.М. Скворцова, Е.В. Белякова</i> | 98 |

ОБЗОРЫ

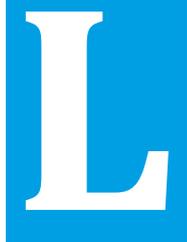
| | |
|--|-----|
| Пропедевтика тазовой боли. <i>С.Б. Извозчиков</i> | 104 |
| Головная боль напряжения: клиника, диагностика, лечение. <i>О.В. Котова, А.А. Беляев, Е.С. Акарачкова</i> | 109 |
| Рецидивы приступов у пациентов с фокальной эпилепсией. <i>Е.А. Санду, К.В. Фирсов, В.М. Фролова, А.С. Котов</i> | 116 |

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: КЛИНИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

| | |
|---|-----|
| Хроническая ишемия мозга и когнитивные нарушения | 120 |
| Гипомимия и методы ее диагностики у пациентов с болезнью Паркинсона. <i>А.А. Хомченкова, С.В. Прокопенко</i> | 122 |
| Головокружение у пациентов с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии. <i>М.В. Замерград</i> | 125 |

| | |
|---------------------------------------|-----|
| КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 130 |
|---------------------------------------|-----|

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА



-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТ®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Л-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТ

МЕЖДУНАРОДНОЕ

НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Нет

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

раствор для внутривенного введения, 1 мг/мл

СОСТАВ

активное вещество: 1 мл раствора содержит эсциновой соли 2,6-диаминогексановой кислоты, в пересчете на 100 % вещество 1,0 мг; *вспомогательные вещества* – этанол 96 %, пропиленгликоль, вода для инъекций.

ОПИСАНИЕ

Прозрачная, бесцветная жидкость.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Вазопротекторы. Капилляростабилизирующие средства. Прочие капилляростабилизирующие средства.

Код АТХ C05CX

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакокинетика

Не изучалась.

Фармакодинамика

Препарат оказывает противовоспалительное, противоотечное и обезболивающее действие. Эсцин понижает активность лизосомальных гидролаз, что предупреждает расщепление мукополисахаридов в стенках капилляров и в соединительной ткани, которая их окружает, и таким образом нормализует повышенную сосудисто-тканевую проницаемость и оказывает антиэкссудативное (противоотечное), противовоспалительное и обезболивающее действие. Препарат повышает тонус сосудов, оказывает умеренный иммунокорректирующий и гипогликемический эффекты.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В составе комплексного лечения посттравматических, интра- и послеоперационных отеков любой локализации:

- тяжелые отеки головного и спинного мозга, в том числе с внутричерепными кровоизлияниями, повышением внутричерепного давления и явлениями отека-набухания;
- ликворно-венозные нарушения при хронических нарушениях мозгового кровообращения и вегето-сосудистой дистонии;
- отеки мягких тканей с вовлечением опорно-двигательного аппарата, сопровождающиеся локальными расстройствами их кровоснабжения и болевым синдромом;
- отечно-болевыми синдромами со стороны позвоночника, туловища, конечностей;
- тяжелые нарушения венозного кровообращения нижних конечностей при остром тромбозе, сопровождающиеся отечно-воспалительным синдромом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят строго внутривенно медленно (внутриартериальное введение не допускается!) в суточной дозе 5-10 мл. Рекомендовано внутривенное капельное введение. При приготовлении инфузионного раствора Л-лизина эсцинат разводят в 15-50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

При состояниях, угрожающих жизни больного

(острая черепно-мозговая травма, интра- и послеоперационные отеки головного и спинного мозга с явлениями отека-набухания, отечность больших размеров вследствие обширных травм мягких тканей и опорно-двигательного аппарата), суточную дозу увеличивают до 20 мл, разделив на 2 введения. Максимальная суточная доза для взрослых – 25 мл. Препарат вводят 2 раза в сутки.

Длительность курса лечения – от 2 до 8 дней, в зависимости от состояния больного и эффективности терапии.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

При индивидуальной повышенной чувствительности к эсцину у отдельных больных возможны:

аллергические реакции:

- кожная сыпь (папулезная, петехиальная, эритематозная), зуд, гиперемия кожи лица, лихорадка, крапивница
- в единичных случаях – отек Квинке, анафилактический шок

со стороны центральной и периферической нервной системы:

- головная боль, головокружение, тремор, парестезии
- в единичных случаях – шаткая походка, нарушение равновесия
- кратковременная потеря сознания

со стороны печени и билиарной системы:

- повышение уровня трансаминаз и билирубина

со стороны желудочно-кишечного тракта:

- тошнота, в единичных случаях – рвота, диарея, боль в животе

со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальная гипотензия, артериальная гипертензия
- тахикардия, боль за грудиной

со стороны органов дыхания:

- в единичных случаях – чувство нехватки воздуха, одышка, бронхообструкция, сухой кашель

местные реакции:

- чувство жжения по ходу вены при введении
- флебит, боль и отек в месте введения

Другие:

- общая слабость, озноб, чувство жара, боль в пояснице, потливость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к эсциновой соли 2,6-диаминогексановой кислоты и/или другим компонентам препарата
- активное продолжение кровотечения, которое сопровождается нестабильной гемодинамикой
- тяжелые нарушения функции почек
- тяжелые нарушения функции печени
- беременность, период лактации
- детский возраст до 18 лет.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При лечении Л-лизина эсцинатом возможно назначение других лекарственных средств при соответствующих показаниях (противовоспалительных, анальгетиков, антимикробных).

Препарат не следует применять одновременно с аминогликозидами из-за возможности повышения их нефротоксичности. В случае длительной терапии антикоагулянтами, которая проводилась перед назначением Л-лизина эсцината, или при необходимости одновременного применения Л-лизина эсцината и антикоагулянтов необходимо проводить коррекцию дозы последних (снижать дозу) и контролировать протромбиновый индекс. Связывание эсцина с белком плазмы затрудняется при одновременном применении антибиотиков

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от «09» декабря 2019 года №N025192

цефалоспоринового ряда, что может повышать концентрацию свободного эсцина в крови с риском развития побочных эффектов последнего.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У отдельных больных с гепатохолециститом при назначении препарата возможно кратковременное повышение активности трансаминаз и билирубина (прямой фракции), что не составляет угрозы для больных и не требует отмены препарата.

Применение в период беременности и кормления грудью. Применение препарата в период беременности и кормления грудью противопоказано (на время лечения следует прекратить кормление грудью).

Дети. Препарат противопоказан детям в возрасте до 18 лет (в составе содержится этанол).

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

На данный момент сообщений нет, однако при применении препарата следует учитывать возможность развития предполагаемых побочных реакций со стороны нервной системы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: жар, тахикардия, меноррагия, тошнота, изжога, боль в эпигастрии. *Лечение:* симптоматическая терапия.

ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 5 мл в ампуле. По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной, покрытой пленкой. По 2 контурных ячейковых упаковки, вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках и скарификатором ампульным вкладываются в пачку из картона.

При использовании ампул с точкой или кольцом излома скарификаторы не вкладываются.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в недоступном для детей месте! Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ПАО «Галичфарм», Украина, 79024, г. Львов, ул. Опришковская, 6/8.

НАИМЕНОВАНИЕ И СТРАНА ВЛАДЕЛЬЦА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ПАО «Галичфарм», Украина.

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:
ТОО «ТД Фармамед», г. Алматы, улица Ходжанова, здание 06, н.п. 4а, тел.: +7 (727) 344-99-05/07, E-mail: Almaty@pharmamed.kz

Клинический протокол диагностики и лечения. Церебральный венозный тромбоз

Одобен
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «19» ноября 2019 года. Протокол № 77

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

| Код | Название |
|-----|--|
| I | Инфаркт мозга, вызванный тромбозом вен мозга, непиогенный |
| I | Негнойный тромбоз внутричерепной венозной системы |
| | Тромбоз церебральных вен во время беременности. Тромбоз церебрального синуса во время беременности |

1.2 Дата разработки протокола: 2019 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

| | |
|------|--|
| АД | – артериальное давление |
| АФС | – антифосфолипидный синдром |
| АЧТВ | – активированное частичное тромбопластиновое время |
| ВИЧ | – вирус иммунодефицита человека |
| ВЧД | – внутричерепное давление |
| ВЧК | – внутричерепное кровоизлияние |
| КТ | – компьютерная томография |
| КТВ | – компьютерная томография венография |
| ЛПВП | – липопротеины высокой плотности |
| ЛПНП | – липопротеины низкой плотности |
| МНО | – международное нормализованное отношение |
| МРВ | – магнитно-резонансная венография |
| МРТ | – магнитно-резонансная томография |
| НМГ | – низкомолекулярный гепарин |
| ПДФ | – продукты деградации фибриногена |
| ПТИ | – протромбиновый индекс |
| РКИ | – рандомизированные клинические исследования |
| САК | – субарахноидальное кровоизлияние |
| ТЭЛА | – тромбоз легочной артерии |
| ЦВТ | – церебральный венозный тромбоз |
| ЦМВ | – цитомегаловирусная инфекция |
| ЧМТ | – черепно-мозговая травма |
| ЭЭГ | – электроэнцефалография |

1.4 Пользователи протокола: неврологи, анестезиологи-реаниматологи, нейрохирурги.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

| | |
|-----|--|
| A | Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| B | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль, или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки, или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| C | Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию. |
| | Описание серии случаев или; Неконтролируемое исследование или; Мнение экспертов. |
| GPP | Наилучшая фармацевтическая практика |

1.7 Определение: Церебральный венозный тромбоз – это тип инсульта, при котором тромбоз возникает в венозной системе головного мозга, ведущий к окклюзии одной или нескольких вен головного мозга и/или венозного синуса

1.8 Классификация: нет.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

2.1 Диагностические критерии

Жалобы:

- выраженная, диффузная головная боль (90 % случаев), головная боль похожая на «раскат грома» как при САК (5-10 % случаев);
- начало заболевания острое (до 48 часов) или подострое (от 48 часов до 30 дней), с предшествующей головной болью;

- головная боль может развиваться от нескольких часов до нескольких недель;
- изолированная головная боль без очаговых неврологических симптомов или отек дисков зрительных нервов встречается у 15-25 % пациентов с ЦВТ;
- тошнота;
- судорожный синдром (40 % случаев);
- очаговый неврологический дефицит (гемипарез, афазия) (20 % случаев);
- угнетение уровня сознания (14 % случаев);
- диплопия;
- потеря зрения (13 % случаев);
- подъем АД;
- психомоторное возбуждение, психоз.

Анамнез:

- чаще возникает у беременных женщин и женщин в послеродовом периоде (период родов и 2-3 недели после родов — до 80 %). Риск нарастает при кесаревом сечении, увеличении возраста беременной, наличии коморбидных состояний: артериальной гипертензии, интеркуррентной инфекции и патологической рвоты беременных [2].

Предрасполагающие заболевания и состояния:

- заболевания крови, гиперкоагуляционные состояния, антифосфолипидный синдром (который может манифестировать в виде ЦВТ во время беременности) [3];
- дефицит белка S и C, дефицит антитромбина III, наличие волчаночного антикоагулянта и мутация фактора V Лейдена;
- синуситы (субдуральная эмпиема) – воспалительные заболевания в области лица, уха, придаточных пазух носа, менингит, опухоли;
- артериальная гипертензия;
- травма и операции;
- внутричерепная гипотензия;
- прием некоторых лекарственных препаратов (кортикостероиды, эписилон-аминокапроновая кислота, талидомид, тамоксифен, эритропоэтин, фитострогены, L-аспарагиназа, оральные контрацептивы, включая препараты третьего поколения).
- другие [4].

Физикальное обследование:

- уровень сознания: от нормального до комы;
- гемианопсия;
- паралич глазодвигательного и отводящего нервов;
- слабость лицевых мышц/парез лицевого нерва;
- если тромбоз распространяется на яремную вену, у пациента может развиваться поражение IX, X, XI и XII черепных нервов с синдромом яремного отверстия;
- гемипарез, параплегии верхних или нижних конечностей;
- отек диска зрительного нерва;
- тромбоз кавернозного синуса с обструкцией глазных вен может проявиться экзофтальмом и ипсилатеральным периорбитальным отеком;
- расширение вен на лице или в зоне верхне-передних отделов грудной клетки «голова медузы»;

- цианоз слизистой оболочки носа;
- петехии и экхимозы, носовые и десневые кровотечения при тромботической тромбоцитопенической пурпуре;
- глухота.

Лабораторные исследования:

Общий анализ крови:

- полицитемия;
- снижение количества тромбоцитов как индикатор наличия тромботической тромбоцитопенической пурпуры;
- лейкоцитоз;
- повышение скорости оседания эритроцитов;
- если в качестве лечения используется гепарин, следует контролировать количество тромбоцитов на предмет тромбоцитопении.

Общий анализ мочи:

- белок мочи (нефротический синдром), референсное значение – не более 0,033 г/л.

Биохимический анализ крови:

- печеночные трансаминазы, общий, прямой билирубин (цирроз печени);
- глюкоза крови;
- общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП;
- электролиты крови (калий, натрий, кальций);
- мочевины, креатинин;
- общий белок;
- коагулограмма (фибриноген, МНО, АЧТВ, ПДФ, ПТИ);
- газы крови – PaO₂, PaCO₂;
- мониторинг противовоспалительных маркеров (СРБ, лейкограмма, СОЭ, прокальцитонинный тест) [5].

Специфические анализы для определения генеза заболевания:

- уровень гомоцистеина;
- анализ на АФС-синдром: волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные и антикардиолипидные антитела, антитела к b2-гликопротеину;
- исследование количественного D-димера: (УД-В) [5]

| Единица измерения | Взрослые | 1-й триместр | 2-й триместр | 3-й триместр |
|-------------------|----------|--------------|--------------|--------------|
| мг/л или мкг/мл | < 0.5 | 0.05-0.95 | 0.32-1.29 | 0.13-1.7 |
| мкг/л или нг/мл | < 500 | 50-950 | 320-1290 | 130-1700 |
| нмоль/л | | | | |

- обследования пациентов, организм которых не реагирует обычным образом на гепарин: определение дефицита антитромбина III, определение мутации фактора V Лейдена; антитела к двухпочечной ДНК; антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА); мутации протромбина G20210A; определение концентрации или активности протеина C; определение концентрации или активности протеина S;¹

¹Эти анализы не следует проводить, пока пациент находится на антикоагулянтной терапии.

- антиядерные антитела (антиядерные антитела) для выявления системной красной волчанки, гранулематоза Вегенера и височного артериита;
- уровни комплемента (С3, С4) для выявления состояний, связанных с врожденным дефицитом белков системы комплемента.

Инструментальные исследования:

■ **Компьютерная томография (КТ)** (необходимо проводить с соответствующей защитой живота беременным женщинам) является важным методом визуализации, так как это первый метод исследования в приемном отделении. Возможно выявление признаков инфаркта мозга, которые не соответствуют артериальному типу инсульта. Тем не менее, в отсутствие геморрагического компонента, наличие инфаркта может быть отсроченным на 48-72 часов. Также, КТ проводится для дифференциальной диагностики, с целью исключения таких состояний, как новообразование, и для оценки сопутствующих поражений, таких как субдуральная эмпиема. КТ сканирование пазухи необходимо для оценки синусита, в то время как КТ сосцевидного отростка может быть информативно при тромбозе латерального синуса.

■ В некоторых случаях на контрастных КТ изображениях появляется признак «пустой дельты» (empty delta sign) в результате усиления коллатеральных вен в стенках верхнего сагиттального синуса, окружающих не усиленный тромб в синусе. Раннее разделение верхнего сагиттального синуса может дать ложный признак дельты. Плотный знак «треугольника», образованный свежим сгустком крови в верхнем сагиттальном синусе, и признак «шнура», представляющий тромбированную корковую вену, встречаются реже.

■ **Магнитно-резонансная томография (МРТ)** показывает характер инфаркта мозга, который не соответствует бассейну окклюзированной артерии. Может выявить отсутствие феномена потери сигнала в нормальных венозных синусах. Интенсивность магнитно-резонансного сигнала венозного тромба меняется в зависимости от времени визуализации с момента образования тромба. В острой фазе интенсивность тромба низкая. Первую неделю венозный тромб изоинтенсивный на T1-взвешенных изображениях и гипоинтенсивный на T2-взвешенных изображениях из-за увеличенного дезоксигемоглобина. Ко второй неделе тромб содержит метгемоглобин, который приводит к гиперинтенсивности на T1- и T2-взвешенных изображениях. Основными ранними признаками ЦВТ на МРТ без контрастирования являются сочетание отсутствия пустоты потока с изменением интенсивности сигнала в синусе.

■ **КТ венография** обеспечивает быстрый и надежный способ обнаружения ЦВТ. При данном исследовании вероятность выявляемости ЦВТ больше в подострых или хронических стадиях из-

за различной плотности тромба в синусах. Из-за кортикальной кости, плотно прилегающей к синусу, костный артефакт может мешать визуализации расширенного синуса. КТ венография практически эквивалентна магнитно-резонансной венографии при диагностике ЦВТ. Однако недостатками КТ венографии являются: радиационное воздействие, потенциальная аллергия на йодсодержащий контраст и проблемы с использованием контраста при плохой функции почек.

■ **Магнитно-резонансная венография (МРВ)** Результаты МРТ зависят от интерпретации. МРТ требует детального понимания эволюционных изменений, которые видны рентгенологически. Остро сформировавшийся тромб труднее обнаружить в период от 0 до 7 дней, но ко 2-й неделе обнаруживается легче, и на T1 и T2 взвешенных изображениях проявляется как гипертензивный сигнал. Комбинация патологического сигнала в венозном синусе в сочетании с отсутствием кровотока на МРВ подтверждает диагноз тромбоза вен головного мозга. Наиболее часто используемые методы МРВ – это времяпролетная ангиография (Time Of Flow - TOF) и магнитно-резонансная томография с контрастированием. Метод двумерного TOF является наиболее часто используемым в настоящее время методом диагностики ЦВТ, поскольку двумерный TOF обладает превосходной чувствительностью к медленному течению по сравнению с трехмерным TOF (УД-В).

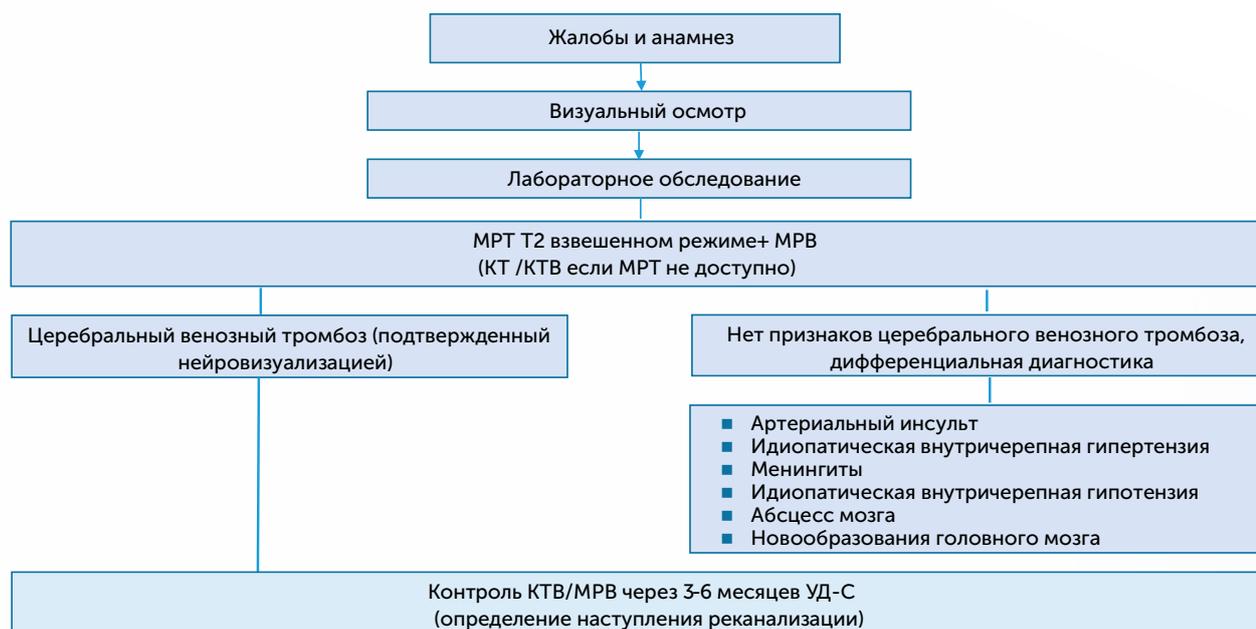
■ **Церебральная ангиография**, если после МРТ и МРВ диагноз все еще остается под вопросом, то назначается ангиография. Ангиография позволяет лучше визуализировать вены головного мозга и помогает идентифицировать анатомические варианты нормальной венозной анатомии, которые имитируют церебральный венозный тромбоз. Он полезен в редких случаях изолированного тромбоза кортикальной вены без тромбоза синусов и может иметь косвенные признаки, такие как расширенные и извилистые «штопорообразные» коллатерали вен, свидетельство того, что может быть тромбоз ниже по течению от синуса [4].

■ **ЭЭГ** – для оценки судорог и исключения эпилепсии.

Показания для консультации специалистов:

- анестезиолог-реаниматолог – при нарушении витальных функций и решения вопроса о переводе в отделение интенсивной терапии;
- гематолог – для определения гиперкоагуляционных состояний, гематологических заболеваний;
- терапевт, кардиолог, ревматолог и другие специалисты – для диагностики сопутствующих заболеваний и оценки риска оперативного вмешательства по другим нозологиям, по показаниям;
- акушер-гинеколог – для диагностики и лечения женщин при беременности и в послеродовом периоде.

2.2 Диагностический алгоритм (схема):



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

| Диагноз | Обоснование для дифференциальной диагностики | Обследования | Критерии исключения диагноза |
|--------------------------------------|--|--|---|
| Артериальный инсульт | Единство симптомов заболевания | 1. Анамнез 2. Лабораторные исследования. Данные КТ венографии/МРВ | 1. Отсутствие признаков церебрального тромбоза на КТ венографии/МРВ 2. Зона ишемии, четко привязанная к определенному артериальному бассейну |
| Коагулопатии | Единство симптомов заболевания | 1. Анамнез 2. Лабораторные исследования | 1. Ингибиторы VIII фактора свертывания крови или гепарина |
| Болезнь Виллебранда | Определение геназа заболевания и в последующем для назначения специфического лечения | 1. Анамнез 2. Лабораторные исследования | Отсутствие антигена к фактору фон Виллебранда |
| Менингит | Единство симптомов заболевания | 1. Анамнез 2. Лабораторные исследования | 1. Отсутствие изменений ликвора, свойственного для менингита (бактериального, серозного, туберкулезного); 2. Отсутствие менингеальных знаков N.B! Большое одностороннее поражение полушария или задней черепной ямки, выявленное на КТ или МРТ, является противопоказанием для люмбальной пункции! |
| Синдромы кавернозного синуса | Единство симптомов заболевания | 1. Анамнез 2. Лабораторные исследования. Данные КТ венографии/МРВ | 1. Отсутствие инфекционного процесса (отогенного, одонтогенного или синусогенного); На нейровизуализации имеется тромбоз (закупорка) кавернозного (пещеристого) синуса; Клинически: хемоз |
| Цитомегаловирусный энцефалит при ВИЧ | Единство симптомов заболевания | 1. Анамнез (ВИЧ инфекция) 2. Лабораторные исследования 3. Данные КТ венографии/МРВ | 1. Анамнез (ВИЧ инфекция) 2. Положительный анализ на ВИЧ и/или ЦМВ 3. Снижение числа лимфоцитов CD4 менее 50 мкл-1 [6]. Клиника СПИДа |

| | | | |
|--|--------------------------------|--|--|
| Травма головы | Единство симптомов заболевания | 1. Анамнез 2. Лабораторные исследования. Данные КТ венографии/МРВ | 1. Анамнез (факт травмы, следы травмы) 2. Признаки перелома черепа на КТ/рентген |
| Внутричерепной эпидуральной абсцесс/ Субдуральная эмпиема | Единство симптомов заболевания | 1. Анамнез 2. Лабораторные исследования венографии/МРВ | 1. Признаки абсцесса/эмпиемы на МРТ с контрастом 2. Наличие инфекции и определение возбудителей при лабораторных исследованиях |
| Изолированный нейросаркоидоз | Единство симптомов заболевания | 1. Анамнез 2. Лабораторные исследования. Данные КТ венографии/МРВ | 1. Наличие нейроэндокринных нарушений: несахарный диабет, гиперпролактинемия, аменорея, синдром Иценко-Кушинга [7] 2. На МРТ поражение перивентрикулярного вещества головного мозга, гипоталамуса и гипофиза, краниальных нервов, поражение менингеальных оболочек с накоплением контраста и гидроцефалия |
| Идиопатическая внутричерепная гипертензия | Единство симптомов заболевания | 1. Анамнез 2. Лабораторные исследования. Данные КТ венографии/МРВ | Отсутствие специфических признаков инсульта на нейровизуализации |

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- подозрение на острое нарушение мозгового кровообращения, см. Приложение № 4.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

- коррекция жизнеугрожающих осложнений: ВЧК, повышение ВЧД, судороги, кома.
- если у пациента развился судорожный синдром, то следует начать специфическую противосудорожную терапию. Если судорожного синдрома не наблюдалось, то не рекомендуется профилактическое введение антиэпилептических препаратов. Продолжение лечения в дальнейшем с учетом результатов ЭЭГ и оценки риска возникновения повторных судорог (УД-В) [8];
- при наличии судорожного синдрома у беременных: практически все антиконвульсанты обладают тератогенным эффектом, особенно в первом триместре беременности. Но риск гипоксии и ацидоза у матери и плода во время судорог оправдывает применение этой группы препаратов. Необходимо:
 - контролировать уровень концентрации антиконвульсантов в крови, учитывая изменения фармакокинетики во время беременности;

– помнить о том, что антиконвульсанты изменяют метаболизм фолиевой кислоты и фитоменадиона (витамина К): дополнительный прием Фолиевой кислоты и ее производных и фитоменадион (витамин К);

- в случае повышения ВЧД, поднятие головного конца кровати на 30 градусов, возможно назначение маннитола струйно, для снижения ВЧД. Необходимо перевести пациента в отделение интенсивной терапии для тщательного мониторинга ВЧД, с консультацией нейрохирурга, в случае если пациент декомпенсирован, то требуется хирургическое вмешательство (УД-С);
- в случае повышения ВЧД у беременных [9] необходимо проведение адекватной оксигенации с учетом следующих моментов:
 - наличия риска констрикции сосудов матки с развитием гипоксии и ацидоза у плода при значительной гипервентиляции;
 - наличия риска снижения маточного кровотока на фоне снижения сердечного выброса, обусловленного ИВЛ с положительным давлением;
 - поддержание нормоволемии и низкого давления в дыхательных путях с целью уменьшения отрицательного воздействия на плод;
 - гипервентиляция возможна только как краткосрочное мероприятие при экстренной ситуации;
- Применение осмотического диуретика маннитола. Лечебная доза от 0,25 до 2 г/кг массы тела вводится в/в капельно в течение 30-60 минут, при необходимости после первой дозы можно повторить через 4-8 часов (1 или 2 раза). Профилакти-

ческая доза – 0,5 г/кг массы тела, максимальная суточная доза не должна превышать 200 г, введение: в/в медленно струйно или капельно;

- Учесть следующие факты: эффект действия маннитола на ВЧД непродолжителен (1-2 часа) и развивается на пике через 30-40 минут после внутривенного введения;
- Высока вероятность развития так называемого феномена «отдачи», когда через 2-3 часа ВЧД увеличивается до прежних значений и выше;
- Вероятность развития гиповолемии за счет диуретического эффекта и увеличения осмоляльности плазмы с дальнейшей дегидратацией плода (эффект кратковременный). Очень мало данных по использованию маннитола при беременности и влиянию на плод. Применение маннитола при беременности и в период лактации возможно в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода или грудного ребенка;
- Применение фуросемида: отсутствует доказательная база по применению у больных ВЧД;
- Профилактика или лечение состояний, способствующих нарастанию ВЧД: любое напряжение в виде кашля, покашливание или рвоты, лихорадка, осудороги [9];
- Введение низкомолекулярного гепарина необходимо остановить за 24 часа до планируемых родов или операции кесарево сечения [4];
- Активное лечение артериальной гипотонии;
- Стероиды не рекомендуются (УД-С);
- При неэффективности консервативного лечения показана декомпрессивная краниотомия. У беременных вопрос о пролонгировании беременности решается в каждом случае индивидуально [11].

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

| Фармакотерапевтическая группа | Международное непатентованное наименование ЛС | Способ применения | Уровень доказательности |
|--|---|--|-------------------------|
| Препараты, влияющие на кроветворение и кровь. Антикоагулянты прямые. Гепарин | Гепарин натрия | 40000-50000 МЕ/сут внутривенно, разделенной на 3-4 раза (мониторинг показателей АЧТВ) или 5000 МЕ 2-3 раза в день подкожно (мониторинг показателей АЧТВ) | В |
| Антитромботические препараты. Гепарина группа | Эноксапарин натрия | 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) подкожно 1 раз в сутки или 2 раза в сутки в дозе 100 МЕ/кг (1 мг/кг) | С |
| Антитромботические препараты. Антикоагулянты. Гепарина группа | Надропарин кальция | Дозировка в соответствии с массой тела пациента – 0,1 мл/10 кг каждые 12 часов (см. Приложение 2) | С |
| Дополнительные виды препаратов и дозировки по их применению см. Приложение 3. | | | |

5.1 Немедикаментозное лечение:

- режим: II
- диета: Стол № 15

5.2 Медикаментозное лечение:

- лечение взрослых пациентов в острой фазе ЦВТ проводится гепарином натрия в терапевтической дозировке, даже в случаях наличия у пациента внутримозгового кровоизлияния (УД - А);
- лечение пациентов в острой фазе ЦВТ низкомолекулярным гепарином (НМГ) предпочтительней вместо нефракционированного гепарина. Однако не рекомендуется пациентам с противопоказаниями для НМГ (например, почечная недостаточность) или в ситуациях, когда требуется быстрое изменение антикоагулянтного эффекта (например, пациентам, которым показано нейрохирургическое вмешательство) (УД - В);
- дозу гепарина натрия следует подбирать с учетом показателей свертывания крови (целевой уровень АЧТВ 60-85 сек. то есть в 1,5-2,5 раза больше контрольного, МНО в диапазоне 2-3);
- при внутривенном применении оптимальная длительность лечения составляет 7-10 дней, после чего терапию продолжают пероральными антикоагулянтами;
- у беременных и женщин в послеродовом периоде рекомендуется подкожное введение НМГ (не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению, не противопоказан при беременности и лактации) (УД - В);
- рекомендовано для антикоагуляции применение полной дозы НМГ вместо НФГ с целью снижения риска тератогенности. Лечение следует продолжать в течение не менее 6 недель после родов, следует избегать применения варфарина натрия из-за тератогенности [12].

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

| Фармакотерапевтическая группа | Международное непатентованное наименование ЛС | Способ применения | Уровень доказательности |
|---|--|---|-------------------------|
| Диуретики | Маннитол | Внутривенно (медленно струйно или капельно). Профилактическая доза составляет 0,5 г/кг массы тела, лечебная – 0,25-2 г/кг. Суточная доза не должна превышать 200 г. | C |
| Антиэпилептические препараты | Ламотриджин (<i>характеризуется низким уровнем тератогенности</i>) Вальпроевая кислота Карбамазепин Топирамат Леветирацетам Фенобарбитал Окскарбамазепин Клоназепам | Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям. | C |
| НПВС | Диклофенак Кетопрофен Индометацин Ибупрофен | Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям. | C |
| Антибактериальные препараты | Цефазолин Цефуроксим Цефтриаксон Цефтазидим Гентамицин Амикацин Ципрофлоксацин Левифлоксацин Ванкомици | Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям. | D |
| Антикоагулянты | Варфарин Ривароксабан Дабигатрана этексилат | Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям. | C |
| Инсулины и их аналоги короткого действия | Инсулин человеческий Инсулин лизпро Инсулин аспарт Инсулин глужизин | Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям. | |
| Растворы для парентерального и энтерального питания | Натрия хлорид Глюкоза Комплекс аминокислот для парентерального питания | Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям. | C C D |
| Препараты крови | Альбумин Фактор свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации Фактор свертывания крови Фактор свертывания крови VIII и фактор Виллебранда Фактор свертывания крови VIIa | Дозировки и кратность приема назначаются индивидуально в каждом клиническом случае, согласно инструкции по применению. Симптоматическая терапия по показаниям. | D C |

5.3 Хирургическое вмешательство:

- рекомендуется проведение декомпрессивной трепанации черепа для пациентов в острой фазе с паренхиматозным кровоизлиянием с целью предотвращения летального исхода (УД - А).
- эндоваскулярная хирургия рекомендована пациентам с абсолютными противопоказаниями для антикоагулянтной терапии или при отсутствии эффекта начальных терапевтических доз антикоагулянтной терапии (УД - С).

Способы анестезии у беременных:

- если пациент принимает антикоагулянты, введение лечебных доз низкомолекулярного гепарина необходимо прекратить за 24 часа до планируемых родов или операции кесарево сечения [13].
- при невозможности ожидания – НМГ частично можно нейтрализовать, назначив протамин сульфат (1 мг на 100 ЕД НМГ) и/или фактор свертывания крови VIIa.
- регионарная анестезия показана при отсутствии у

пациентки коагулопатий и симптомов внутричерепной гипертензии [14].

- преимущество регионарной анестезии заключается в том, что она позволяет проводить постоянный мониторинг неврологического статуса.
- общая анестезия показана при повышенном ВЧД [15].
- цели общей анестезии: контроль вентиляции, предупреждение гипоксии, профилактика нарастания ВЧД, активное лечение артериальной гипотонии.
- при общей анестезии необходимо помнить об инфузионной поддержке перед индукцией; обязательная прекураризация при применении суксаметония хлорида; для интубации трахеи необходима модифицированная быстрая последовательная индукция тиопенталом, рокурония бромидом; гипервентиляцию проводить только при жизнеугрожающем нарастании внутричерепной гипертензии и краткосрочно.
- отрицательное воздействие на плод можно минимизировать адекватной инфузионной терапией у матери и минимизацией рефлекса Вальсальвы.
- наличие или отсутствие внутричерепной гипертензии является определяющим фактором для выбора вида анестезии. Решается коллегиально.
- перед выполнением регионарной анестезии - контроль тромбоэластографии.
- мониторинг неврологического статуса.
- объективное, «незатянутое» принятие решения о нейрохирургическом лечении с переводом в профильное отделение.

5.4 Дальнейшее ведение:

- рекомендуется использовать пероральные антикоагулянты (варфарин) в течение индивидуально подобранного периода времени (3–12 месяцев), для предотвращения рецидива ЦВТ и других венозных тромбоэмболических явлений (УД - Б).
- беременным, перенесшим ранее синус-тромбоз, необходим постоянный контроль гемостаза и профилактическое назначение низкомолекулярных гепаринов [9, 16].

5.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- отсутствие неврологических осложнений (отек головного мозга, судорожный синдром, острая окклюзионная гидроцефалия), подтвержденное данными нейровизуализации (КТ, МРТ);
- отсутствие соматических осложнений (пневмония, ТЭЛА, тромбоэмболии глубоких вен нижних конечностей, пролежни, пептические язвы, инфекции мочевыводящих путей и др.);
- отсутствие повторных кровоизлияний, геморрагической трансформации.
- нормализация лабораторных показателей (общий анализ крови, коагулограмма, D-димера

(кроме беременных и женщин в послеродовом периоде), биохимические показатели крови, коагулограмма).

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Адильбеков Ержан Боранбаевич – нейрохирург высшей квалификационной категории, директор Республиканского координационного центра по проблемам инсульта, АО «Национальный центр нейрохирургии»;
- 2) Ахметжанова Зауреш Бауыржановна – врач невролог высшей квалификационной категории, магистр медицинских наук, главный специалист Республиканского координационного центра по проблемам инсульта, АО «Национальный центр нейрохирургии»;
- 3) Баешов Рустем Абдимауленович – врач невролог высшей квалификационной категории, заведующий инсультного центра на базе Областного медицинского центра г. Кызылорда, главный внештатный невролог Управления здравоохранения Кызылординской области;
- 4) Жумабаева Гульдана – врач невролог второй квалификационной категории, ведущий специалист Республиканского координационного центра по проблемам инсульта, АО «Национальный центр нейрохирургии»;
- 5) Кудайбергенова Айгуль Сериковна – врач невролог медицинской сети «Health city», кандидат медицинских наук;
- 6) Медуханова Сабина Гарафовна – врач невролог, магистр общественного здравоохранения, главный специалист Республиканского координационного центра по проблемам инсульта, АО «Национальный центр нейрохирургии»;
- 7) Сувор Владимир Константинович – клинический фармаколог, магистр по специальности «фармация», главный специалист отдела госпитальной фармации АО «Национальный центр нейрохирургии».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты: Каримова Алтынай Сагидуллаевна – кандидат медицинских наук, невролог, реабилитолог ОО «Научно-практический центр Институт неврологии им. С. Кайшибаева».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие и/или при наличии новых методов с более высоким уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы находится в редакции

Приложение 1
к типовой структуре
Клинического протокола
Церебральный венозный тромбоз

ДИАГНОСТИКА ЦВТ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ



Приложение 2
к типовой структуре
Клинического протокола
Церебральный венозный тромбоз

**ОБЩИЕ ИНСТРУКЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ НАДРОПАРИНА КАЛЬЦИЯ
В СООТВЕТСТВИИ С МАССОЙ ТЕЛА ПАЦИЕНТА**

| Масса тела | Объем Фраксипарина на одну инъекцию |
|------------|-------------------------------------|
| 40–49 кг | 0,4 мл |
| 50–59 кг | 0,5 мл |
| 60–69 кг | 0,6 мл |
| 70–79 кг | 0,7 мл |
| 80–89 кг | 0,8 мл |
| 90–99 кг | 0,9 мл |
| ≥ 100 кг | 1,0 мл |

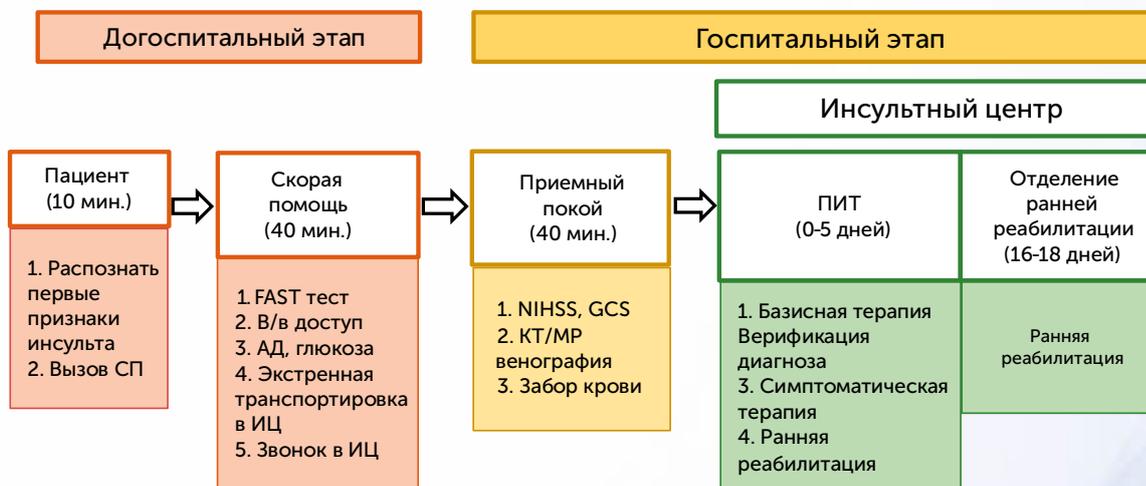
Приложение 3
к типовой структуре
Клинического протокола
Церебральный венозный тромбоз

ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ДОЗЫ НМГ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ В ДОРОДОВОМ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

| Масса тела (кг) | Эноксапарин натрия | Дальтепарин натрия | Тинзапарин натрия |
|---|--------------------|---------------------|-------------------------|
| <50 | 20 мг/сут | 2500 ЕД /сут | 3500 Ед /сут |
| 50-90 | 40 мг/сут | 5000 ЕД /сут | 4500 Ед /сут |
| 91-130 | 60 мг/сут | 7500 ЕД /сут | 7000 Ед /сут |
| 131-170 | 80 мг/сут | 10000 ЕД /сут | 9000 Ед /сут |
| >170 | 0,6 мг/кг/сут | 75 ЕД/кг/сут | 75 ЕД/кг/сут |
| Высокая профилактическая доза (промежуточная) | 40 мг каждые 12 ч | 5000 ЕД каждые 12 ч | 4500 Ед каждые 12 часов |

Приложение 4
к типовой структуре
Клинического протокола
Церебральный венозный тромбоз

ЭТАПЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ИНСУЛЬТ



<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2->

Новые возможности в терапии астенических симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции



В.Н. Шишкова¹, А.И. Мартынов²,

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова

Введение. Синдром астении (СА) является актуальной проблемой в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) ввиду высокой частоты встречаемости независимо от тяжести перенесенного заболевания.

Цель проведения субанализа данных многоцентрового контролируемого рандомизированного клинического исследования ТОНУС – оценить эффективность и безопасность терапии СА мельдонием у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. В анализ включены 880 пациентов с СА, перенесших COVID-19 в течение последних 6 мес. Эффективность терапии СА оценивалась по шкале MFI-20, таблицам Шульте и шкале общего клинического впечатления (CGI). Все пациенты ранее были рандомизированы в двух параллельных ветвях исследования ТОНУС, включавшего в ТОНУС-1 пациентов без сопутствующей патологии (получавших в основной группе мельдоний 500 мг/сут в течение 14 дней), а в ТОНУС-2 – пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, которым в основной группе мельдоний был назначен в дозе 1000 мг/сут в течение 42 дней. В обеих ветвях исследования препаратами в группах сравнения были поливитаминные комплексы.

Результаты. Для групп ТОНУС-1. В группе пациентов, получавших мельдоний, в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$): общий балл по шкале MFI-20 уменьшился и составил 31 (25; 40); D MFI-20 –35 (–46; 23); значение D эффективности работы (ЭР) –5 (–11; –2) секунд; доля пациентов со значительным улучшением (по CGI-I) к концу наблюдения – 92,8 %. Для групп ТОНУС-2. В группе пациентов, получавших мельдоний, в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$): общий балл по шкале MFI-20 уменьшился и составил 35 (27; 44); D MFI-20 –34 (–46; –21), значение D ЭР –5 (–11; –2), доля пациентов со значительным улучшением (по CGI-I) к концу наблюдения – 90,8 %.

Заключение. В группах пациентов, получавших мельдоний, отмечены значимая положительная динамика и регресс СА в сравнении с группами контроля.

Ключевые слова: астения, новая коронавирусная инфекция, постковидный синдром, мельдоний, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания.

Благодарности: Авторы благодарят врачей – участников исследования в регионах России, без которых невозможно было бы проведение исследования: Брянск: Н.А. Курилов, И.М. Садовникова, А.А. Лешкова, М.А. Пурьгина, Т.А. Гудкова, К.С. Ефремова, М.В. Меркушева, М.А. Плетьева, Е.В. Пиневич; Волгоград: В.Ю. Соколова, В.Н. Чумаков, С.Н. Мусаева, С.А. Астрелина, Я.В. Давыдова, Я.Ю. Лукичева, О.А. Непокрытова, А.В. Ситникова; Вологда: И.Л. Лялина, Т.В. Падерина, И.Н. Бойко, Е.В. Проворова, В.В. Михайловская; Воронеж: Н.А. Жучков, Д.В. Полежаев, Г.Н. Смирнова, А.А. Крышка, О.А. Сафарян, О.Л. Ким, О.С. Филатова, Ю.Г. Аичкина, Д.А. Мануковская, Э.Б. Натарова, Я.Ф. Ануфриева, Н.Э. Жидкости; Екатеринбург: Е.Г. Мартемьянова, И.Ю. Гребнева, В.Н. Иванова, А.И. Капралов, А.И. Кострома; Иркутск: С.В. Крючкова, О.К. Андреева, А.Г. Глазунова, К.Е. Белькова, М.В. Иванова, К.И. Вошинская, З.Ю. Коломеец; Кемерово: О.А. Тамилина; Краснодар: Е.М. Гошко, В.С. Несмиянова, Е.Е. Чуйкова, Е.М. Перкова, О.Н. Пивень, К.В. Агренина, У.У. Саркисян; Красноярск: Ф.А. Гуреев, И.В. Катанова, Т.А. Майнагашева, Н.Ю. Самохина, К.Б. Абрамов, Е.А. Михалева, Хамыт Кызы Айпери, И.В. Крайсветная; Курск: О.О. Братчикова, И.Н. Жукова, Е.С. Шашкова, А.Р. Саакян, Е.С. Зубкова, И.В. Хардинова, А.С. Перепеленко, Е.В. Юнеева; Липецк: С.В. Коломыцева, Ю.Е. Копылова, Е.В. Телегей, К.В. Иванова, Ю.А. Кустова, О.Н. Бородина; Москва: Н.В. Карабинская, М.В. Феоктистова, В.В. Пак, К.С. Матюшевская, А.В. Назимов, Н.Ю. Шокирова, Т.Ф. Сороченко, А.В. Печенкина, М.Ы. Мандрыкина, Н.А. Лагуткина, О.А. Старосветская; Новороссийск: Е.И. Беспалов, А.М. Журавлев, Е.В. Иванов, М.И. Веригина, А.Л. Бухарина, С.Н. Курдюмова, А.В. Шемякина; Новосибирск: О.В. Цветкова, К.И. Сафонова, О.В. Буренкова, Н.А. Чумакова, О.В. Фокина, Н.В. Осокина, Н.В. Силантьева, О.В. Панфилова, В.В. Ламбуцкая, Е.В. Антонова, О.А. Жаботинская, О.А. Колбасенко, Е.А. Кузнецова; Омск: А.Г. Михайлов, М.Ж. Петрова, М.В. Ушакова, Е.П. Ельцова, М.В. Петренко, О.В. Волчанина; Пенза: Ю.С. Муравьева, Д.О. Филатов, А.С. Костина, А.М. Ильченко, С.Е. Малаева, Е.А. Шевченко, Т.С. Медведева; Ростов-на-Дону: А.А. Моренко, А.Х. Цяхян, Е.Э. Сумишевская, Н.И. Имамутдинова, А.А. Васищева, М.К. Мазрухо, Д.М. Гаршина, К.Э. Мелик-Степанова, В.А. Куричева; Рязань: Н.Н. Сизова, О.А. Алимова; Санкт-Петербург: Е.Н. Новикова, Е.А. Саввина, И.Г. Каинбекова, М.Г. Волкова, Ю.С. Соколова, Е.И. Руссу, А.В. Рыбаков, З.Р. Осинская, В.Н. Джанашия, Ю.Н. Сози, И.А. Мальцев, О.Г. Синченко, В.Н. Челака, М.Н. Рапасова, Р.Ю. Шикинунова, М.А. Светличная, С.В. Рожкова, Д.Л. Пагаева, Н.Т. Харебова, М.Г. Караева, Э.И. Сизова, Е.В. Нечволод, Т.Д. Гаглоева, К.Б. Сабанова, Т.Ю. Гарифуллин, М.А. Тагиева; Саратов: Н.В. Новокрещенова, Н.В. Крахмалева, Е.В. Семенова, Н.С. Герасимова, О.А. Мосалева,

И.А. Воронова, Е.С. Скоробаева, О.А. Францева, А.В. Моисеева; Симферополь: В.В. Малинин, О.В. Дрозденко, И.Г. Немченко, И.А. Хижазы; Ставрополь: Н.С. Серков, Г.К. Больбат, М.А. Колмыкова, В.В. Пензова, И.Г. Наумова, Е.В. Козодерова, М.А. Неборская, В.В. Соболева; Тверь: Н.Н. Иванова, Е.А. Угарова, О.С. Бочкарева, А.А. Ниязова, Е.Ю. Чумак; Тула: А.А. Атышев, Т.Ю. Барабанова, Е.В. Круковская; Уфа: Л.Р. Шарифутдинова, Э.Г. Васильев; Ярославль: Т.В. Лобачева, Е.Н. Акимова, Н.Н. Стус, Е.В. Левченко, Е.А. Савинова.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Новые возможности в терапии астенических симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Медицинский совет. 2022;16(6): <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2>- Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New opportunities in the treatment of asthenic symptoms after a new coronavirus infection

Veronika N. Shishkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

Anatoly I. Martynov², <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>, anatmartynov@mail.ru

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Introduction. Asthenia is an urgent problem during the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19) because of its high frequency regardless of the severity of the disease. The purpose of this subanalysis of data from the multicenter controlled randomized clinical trial TONUS was to evaluate the efficacy and safety of meldonium therapy for asthenia in COVID-19 survivors.

Materials and methods. A total of 880 patients with asthenia who underwent COVID-19 within the last 6 months were included in the analysis. The efficacy of asthenia therapy was assessed by the MFI-20 scale, Schulte tables, and the General Clinical Impression (CGI) scale. All patients were previously randomized in two parallel branches of the TONUS study, including patients without concomitant disease in TONUS-1 (who received meldonium 500 mg/day for 14 days in the main group) and patients with cardiovascular or cerebrovascular disease in TONUS-2, who received meldonium at a dose of 1000 mg/day for 42 days in the main group. In both arms of the study, the drugs in the comparison groups were multivitamin complexes.

Results. For the TONUS-1 groups. In the group of patients receiving meldonium compared with the control group ($p < 0.001$): total MFI-20 score decreased and was 31 (25; 40); MFI-20 –35 (–46; 23); performance value –5 (–11; –2) seconds; proportion of patients with significant improvement (by CGI-I) by the end of follow-up was 92.8 %. For TONUS-2 groups. In the group of patients receiving meldonium compared with the control group ($p < 0.001$): total MFI-20 score decreased to 35 (27; 44); MFI-20 –34 (–46; –21), performance value –5 (–11; –2), proportion of patients with significant improvement (by CGI-I) by end of follow-up – 90.8 %.

Conclusion. Significant positive dynamics and regression of asthenia were noted in the groups of patients receiving meldonium in comparison with the control groups.

Keywords: asthenia, new coronavirus infection, postvascular syndrome, meldonium, cardiovascular disease, cerebrovascular disease

Acknowledgements: The authors would like to thank the study participant doctors in the Russian regions, without whom the study would not have been possible: Bryansk: N.A. Kurilov, I.M. Sadovnikova, A.A. Leshkova, M.A. Purygina, T.A. Gudkova, K.S. Efremova, M.V. Merkusheva, M.A. Pletneva, E.V. Pinevich; Volgograd: V.Yu. Sokolova, V.N. Chumakov, S.N. Musayeva, S.A. Astrelina, Ya.V. Davydova, Ya.Yu. Lukicheva, O.A. Nepokrytova, A.V. Sitnikova; Volgda: I.L. Lyalina, T.V. Paderina, I.N. Boyko, E.V. Provorova, V.V. Mikhaylovskaya; Voronezh: N.A. Zhuchkov, D.V. Polezhayev, G.N. Smirnova, A.A. Kryshka, O.A. Safaryan, O.L. Kim, O.S. Filatova, Yu.G. Aichkina, D.A. Manukovskaya, E.B. Natarova, Ya.F., Anufriyeva N.E. Zhidkosti; Yekaterinburg: E.G. Martem'yanova, I.Yu. Grebneva, V.N. Ivanova, A.I. Kapralov, A.I. Kostroma; Irkutsk: S.V. Kryuchkova, O.K. Andreyeva, A.G. Glazunova, K.E. Bel'kova, M.V. Ivanova, K.I. Voshchinskaya, Z.Yu. Kolomeyets; Kemerovo: O.A. Tamulina; Krasnodar: E.M. Goshko, V.S. Nesmiyanova, E.E. Chuykova, E.M. Perkova, O.N. Piven', K.V. Agrenina, U.U. Sarkisyan; Krasnoyarsk: F.A. Gureyev, I.V. Katanova, T.A. Maynagasheva, N.Yu. Samokhina, K.B. Abramov, E.A. Mikhaleva, Khamyt Kyzy Ayperi, I.V. Kraysvetnyaya; Kursk: O.O. Bratchikova, I.N. Zhukova, E.S. Shashkova, A.R. Saakyan, E.S. Zubkova, I.V. Khardikova, A.S. Perepelenko, E.V. Yuneyeva; Lipetsk: S.V. Kolomytseva, Yu.E. Kopylova, E.V. Telegey, K.V. Ivanova, Yu.A. Kustova, O.N. Borodina; Moscow: N.V. Karabinskaya, M.V. Feoktistova, V.V. Pak, K.S. Matyushevskaya, A.V. Nazimov, N.Yu. Shokirova, T.F. Sorochenko, A.V. Pechenkina, M.Y. Mandrykina, N.A. Lagutkina, O.A. Starosvetskaya; Novorossiysk: E.I. Bespalov, A.M. Zhuravlev, E.V. Ivanov, M.I. Verigina, A.L. Bukharina, S.N. Kurdyumova, A.V. Shemyakina; Novosibirsk: O.V. Tsvetkova, K.I. Safonova, O.V. Burenkova, N.A. Chumakova, O.V. Fokina, N.V. Osokina, N.V. Silant'yeva, O.V. Panfilova, V.V. Lambutskaya, E.V. Antonova, O.A. Zhabotinskaya, O.A. Kolbasenko, E.A. Kuznetsova; Omsk: A.G. Mikhaylov, M.Zh. Petrova, M.V. Ushakova, E.P. El'tsova, M.V. Petrenko, O.V. Volchanina; Penza: Yu.S. Murav'yeva, D.O. Filatov, A.S. Kostina, A.M. Il'chenko, S.E. Malayeva, E.A. Shevchenko, T.S. Medvedeva; Rostov-on-Don: A.A. Morenko, A.Kh. Tskhyayan, E.E. Sumishevskaya, N.I. Imamutdinova, A.A. Vasishcheva, M.K. Mazrukho, D.M. Garshina, K.E. Melik-Stepanova, V.A. Kuricheva; Ryazan: N.N. Sizova, O.A. Alimova; Saint-Petersburg: E.N. Novikova, E.A. Savvina, I.G. Kainbekova, M.G. Volkova, Yu.S. Sokolova, E.I. Russu, A.V. Rybakov, Z.R. Osinskaya, V.N. Dzhanashiya, Yu.N. Sozi, I.A. Mal'tsev, O.G. Sinchenko, V.N. Chelak, M.N. Rapasova, R.Yu. Shikunova, M.A. Svetlichnaya, S.V. Rozhkova, D.L. Pagayeva, N.T. Kharebova, M.G. Karayeva, E.I. Sizova, E.V. Nechvolod, T.D. Gagloyeva, K.B. Sabanova, T.Yu. Garifullin, M.A. Tagiyeva; Saratov: N.V. Novokreshchenova, N.V. Krakhmaleva, E.V. Semenova, N.S. Gerasimova, O.A. Mosaleva, I.A. Voronova, E.S. Skorobayeva, O.A. Frantseva, A.V. Moiseyeva; Simferopol: V.V. Malinin, O.V. Dрозденко, I.G. Nemchenko, I.A. Khizhazy; Stavropol: N.S. Serkov, G.K. Bol'bat, M.A. Kolmykova, V.V. Penzova, I.G. Naumova, E.V. Kozoderova, M.A. Neborskaya, V.V. Soboлева; Tver: N.N. Ivanova, E.A. Ugarova, O.S. Bochkareva, A.A. Niyazova, E.Yu. Chumak; Tula: A.A. Atyashev, T.Yu. Barabanova, E.V. Krukovskaya; Ufa: L.R. Sharafutdinova, E.G. Vasil'yev; Yaroslavl: T.V. Lobacheva, E.N. Akimova, N.N. Stus', E.V. Levchenko, E.A. Savinova.

For citation: Shishkova V.N., Martynov A.I. New opportunities in the treatment of asthenic symptoms after a new coronavirus infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6): (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2>

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Введение

Синдром астении (СА), сопровождающий течение острого периода многих заболеваний и продолжающийся длительное время после выздоровления, в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции стал особенно актуальным ввиду высокой частоты встречаемости жалоб астенического характера даже среди пациентов, переболевших в легкой или бессимптомной форме [1].

Основными клиническими проявлениями СА являются: выраженная слабость, вплоть до невозможности передвигаться, быстрая утомляемость, резкое снижение физической и умственной работоспособности, повышенная раздражимость к внешним стимулам (яркий свет, звук и т.д.), головная и мышечная боль, различные функциональные нарушения работы желудочно-кишечного тракта, дневная сонливость и бессонница ночью [2].

СА является частым спутником и визитной карточкой многих распространенных хронических сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), в т.ч. артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, стенокардии, хронической ишемии мозга, перенесенного инсульта и т.д. [3]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра заболевания и состояния, основными клиническими проявлениями которых является СА, относят к различным рубрикам: F48.0 Неврастения, F06.6 Органическое астеническое расстройство, G93.3 Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни, Z73.0 Состояние истощения жизненных сил и R53 Недомогание и утомляемость [4]. Таким образом, вероятность встречаемости тех или иных вариантов СА в реальной клинической практике зависит, во-первых, от специальности врача (невролог, кардиолог, терапевт, инфекционист, психиатр и т.д.), а во-вторых, от эпидемиологической обстановки, поскольку, например, пациент с органическим вариантом СА может перенести также и инфекционное заболевание [2, 4]. Само состояние

коморбидности может оказывать влияние на выраженность симптомов СА, что, безусловно, влияет на качество жизни пациентов. Именно СА может свидетельствовать о возникновении или прогрессировании ССЗ или ЦВЗ, что дает возможность вовремя назначить терапию и предотвратить более серьезные осложнения [5]. СА после перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, обладающим высокой мультиорганной поражающей способностью, характеризуется выраженной утомляемостью и резким снижением физического, интеллектуального и социального функционирования, что сопровождается ухудшением качества жизни [6–10].

Лекарственные препараты, обычно назначаемые при СА, представляют собой средства с разнообразными механизмами действия: от нейротропиков до адаптогенов и поливитаминных комплексов [11, 12]. Принимая во внимание, что в патогенезе СА одну из ведущих ролей играет энергетический дисбаланс, связанный с развитием ишемии, гипоксии или интоксикации, то и направленность эффективной терапии должна соответствовать направленности нарушений. Таким образом, выбор препарата с разноплановым действием, влияющим как на энергетические процессы в клетках, так и на патогенез возникающих нарушений, можно считать оптимальной терапевтической стратегией. Препаратом, прекрасно подходящим под данное описание, можно считать Милдронат – конкурентный ингибитор γ -бутиробетаингидроксилазы, превращающей эндогенный γ -бутиробетаин в карнитин [13]. Таким образом, уменьшение содержания свободного карнитина в плазме приводит к уменьшению карнитин-зависимого β -окисления жирных кислот, что делает Милдронат универсальным и высокоэффективным регулятором субстратного метаболизма [14]. Вслед за уменьшением концентрации карнитина происходит увеличение синтеза его предшественника – γ -бутиробетаина, об-

ладающего свойствами индуктора оксида азота, – наиболее эффективного из эндогенных антиоксидантов и эндотелиопротекторов. Благодаря этому реализуются такие эффекты Милдроната, как уменьшение вазоспазма и улучшение микроциркуляции, снижение периферического сосудистого сопротивления, снижение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов, что дополнительно оптимизирует доставку клеткам кислорода [15]. В проведенных клинических исследованиях у пациентов с ССЗ терапия Милдронатом способствовала улучшению показателей функции миокарда, увеличению толерантности к физической нагрузке и повышению качества жизни пациентов [16–22]. Помимо кардио- и вазопротективного действия, Милдронат улучшает работу центральной нервной системы, ускоряет период восстановления после перенесенного инсульта, увеличивает работоспособность, что представляет собой комплекс эффектов, необходимых для коррекции СА, в т.ч. после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

В практике врачей первичного амбулаторного звена на сегодняшний момент в условиях продолжающейся пандемии SARS-CoV-2 практически не изучена частота встречаемости различных этиопатогенетических вариантов СА, в т.ч. у пациентов с различными вариантами коморбидности [23–25]. Проведенные небольшие исследования у пациентов с СА показали эффективность препарата Милдронат, однако они не охватывали все самые распространенные в реальной клинической практике варианты СА.

Таким образом, было спланировано и проведено открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование ТОНУС, целью которого явилось изучение динамики проявлений СА у пациентов, обратившихся за консультацией к врачу – терапевту, кардиологу или неврологу в амбулаторные медицинские учреждения первичного звена здравоохранения, которым был установлен один из вариантов

СА (F48.0 Неврастения, F06.6 Органическое астеническое расстройство, G93.3 Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни, Z73.0 Состояние истощения жизненных сил, R53 Недомогание и утомляемость) на фоне курсового применения препарата Милдронат, назначенного согласно зарегистрированным показаниям в действующей инструкции.

Исследование проводилось с февраля по июнь 2021 г., в исследовании приняло участие более 190 врачей амбулаторно-поликлинических медицинских учреждений в 26 городах Российской Федерации. Исходно в исследовании были обследованы 5179 пациентов с симптомами СА, из которых у 4076 был установлен один из вариантов СА, при этом было получено следующее распределение: с кодом F06.6 – 933 пациента, F48.0 – 298, G93.3 – 1053, R53 – 1243, Z73.0 – 549. Следует отметить, что набор пациентов происходил на приеме как у врачей-специалистов (кардиологов и неврологов), так и у врачей-терапевтов, следствием чего явилось полученное разнообразие как в коморбидной патологии, так и в вариантах СА. Все пациенты были ознакомлены с содержанием исследования, от каждого было получено информированное согласие на участие. Всем включенным пациентам, помимо стандартного клинического осмотра, было выполнено обследование для выявления СА, включавшее оценку по визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A), по шкале астении (MFI-20), тесту «таблицы Шульте» (W. Schulte table), шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale – CGI), а также для исключения клинически значимых тревоги и депрессии пациентам проводили тестирование по госпитальной шкале HADS. Далее пациенты были рандомизированы в две группы, где в первой к терапии был добавлен препарат Милдронат в капсулах, согласно официальным показаниям (либо по 500 мг 2 раза в день пациентам с коморбидными ССЗ или ЦВЗ в ветви ТОНУС-2, либо 250 мг 2 раза в день пациентам без сопутствующей

соматической патологии в ветви ТОНУС-1), а во второй группе пациентам были назначены поливитаминные комплексные препараты. Длительность наблюдения в группах составила: 42 дня для пациентов с коморбидными ССЗ или ЦВЗ (ТОНУС-2); 14 дней для пациентов без сопутствующей соматической патологии (ТОНУС-1). Для всех пациентов были проведены 3 визита: 1-й визит – включение в исследование, 2-й – на 14-й день для пациентов с ССЗ или ЦВЗ (ТОНУС-2) и на 7-й день пациентам без сопутствующей соматической патологии и 3-й – на 42-й день для пациентов с ССЗ или ЦВЗ и на 14-й день пациентам без сопутствующей соматической патологии. Все исследования по оценке выраженности СА, проведенные на 1-м визите, повторяли на 2-м и 3-м визитах. Подробное описание групп и всех результатов исследования планируют после окончания обработки всех полученных данных. Настоящая статья посвящена проведенному субанализу эффективности терапии препаратом Милдронат у пациентов с СА, перенесших в течение последних 6 мес. новую коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы

В настоящий субанализ из 4076 включенных в исследование ТОНУС пациентов было отобрано 880 пациентов, обратившихся в амбулаторно-поликлинические учреждения здравоохранения по месту жительства за консультацией к врачу – терапевту, кардиологу или неврологу с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, нарушение памяти, концентрации внимания и невозможность сосредоточиться, снижение работоспособности, которым был установлен диагноз G93.3. Все пациенты были ознакомлены с содержанием исследования, от каждого было получено информированное согласие на участие.

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет включительно;
- перенесшие в течение последних 6 мес. новую коронавирус-

ную инфекцию, подтвержденную результатом теста ПЦР (полимеразной цепной реакции), выпиской из стационара или записью в амбулаторной карте;

- показавшие по визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A) более 5 баллов;
- подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- наличие симптомов депрессии на момент обращения (более 7 баллов по шкале HADS);
- наличие признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости;
- установленные иные психиатрические заболевания;
- терминальные стадии поражения почек и печени;
- ранее установленная гиперчувствительность к мельдонию;
- беременность, период кормления ребенка грудью;
- отказ пациента от участия в исследовании;
- участие пациента в других клинических исследованиях в тот же момент времени;
- какое-либо состояние, препятствующее применению Милдроната® в соответствии с противопоказаниями, мерами предосторожности и специальными предупреждениями, указанными в инструкции по медицинскому применению препарата.

Исходно всем участникам исследования проводили клиническое обследование: анализ жалоб и анамнеза, в т.ч. семейного, оценку общего состояния, наличие вредных привычек, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, антропометрических параметров (рост, масса тела), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Пациенты, включенные в исследование с ССЗ или ЦВЗ, получали базовую терапию, включавшую как вторичную профилактику, так и коррекцию всех имеющихся сопутствующих заболеваний, согласно

стандартам медицинской помощи (антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную, антикоагулянтную, гипогликемическую и т.д.). Наличие симптомов депрессии на момент обращения определяли по шкале HADS. Перед проведением рандомизации пациентам было выполнено нейропсихологическое обследование с целью оценки тяжести проявлений СА, включавшее следующие методики.

1. Выраженность симптомов астении оценивалась:

- по шкале самооценки астении (MFI-20);
- визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A).

2. Тест «таблицы Шульте» (W. Schulte table) – исследование характеристик работоспособности и внимания. Рассчитывались следующие показатели: эффективность работы, степень вработываемости и психическая устойчивость.

3. Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI). Отражает оценку тяжести состояния и степень терапевтического эффекта изучаемого препарата.

Поскольку все отобранные для субанализа пациенты были исходно рандомизированы в двух параллельных ветвях исследования ТОНУС, включавшего в одной ветви (ТОНУС-2) пациентов с сопутствующими ССЗ или ЦВЗ (которым в случае рандомизации в группу Милдроната он был назначен в суточной дозе 1000 мг, и длительность терапии составила 42 дня), а в другой ветви (ТОНУС-1) – пациентов без сопутствующих ССЗ или ЦВЗ (которые в случае рандомизации в группу добавления препарата Милдронат получали его в суточной дозе 500 мг, и длительность терапии составила 14 дней). В обеих ветвях исследования препаратами, которые были добавлены в группы сравнения, являлись поливитаминные комплексы. Таким образом, в настоящем анализе представлены результаты сравнения эффективности терапии препаратом Милдронат в двух группах пациентов (с сопутствующими ССЗ или ЦВЗ и без таковых), перенесших

новую коронавирусную инфекцию в течение предшествующих 6 мес. перед включением в настоящее исследование.

Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента было получено информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программы IBM SPSS Statistics 20. Переменные представляли в виде Me (Q25; Q75) (Me – медиана (Median), Q25 – 25-й процентиль, Q75 – 75-й процентиль), доли и частоты в виде Me (CI 95 %) (Me – медиана, CI 95 % – 95 %-й доверительный интервал). Для оценки достоверности различий использовались критерий Манна – Уитни (для несвязанных групп), критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность, точный критерий Фишера. При оценке CI 95 % для долей и частот использовали метод Уилсона. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинико-антропометрические характеристики и исходные данные тестирования на выявление СА для всех участников исследования, выделенных из ветвей ТОНУС-1 и ТОНУС-2, показаны в табл. 1 и 2. Как видно из представленных данных, группы сравнения были сопоставимы по всем исходным характеристикам для ветви исследования ТОНУС-2. Между группами пациентов, отобранных из ветви исследования ТОНУС-1, отмечались небольшие отличия в возрасте, однако это колебание оставалось в рамках среднего возраста, в распределении по полу (соотношение мужчин и женщин составило 1:2 и 1:1 в основной и контрольной группах соответственно) и в значениях ИМТ, различия в которых находились в пределах избыточной массы тела. Также необходимо отметить, что все пациенты, включенные в ТОНУС-2, имели хронические ССЗ (ишемическая болезнь сердца – 181, хрониче-

ская сердечная недостаточность – 91, артериальная гипертензия – 235 пациентов) или хронические ЦВЗ (перенесенный инсульт, дисциркуляторную энцефалопатию или хроническую ишемию мозга – 237 пациентов), в то время как все пациенты из ветви ТОНУС-1 не имели этих заболеваний.

Данные, представленные в табл. 1 и 2, позволяют проводить дальнейшее изучение динамических характеристик основных проявлений СА в группах пациентов, получавших Милдронат, и в группах сравнения обеих ветвей исследования ТОНУС ввиду отсутствия значимых различий до начала терапии (оценка по методикам VAS-A, CGI-s, HADS). Таким образом, в каждой ветви исследования ТОНУС группы оказались сопоставимы по распределению астенических проявлений в соответствии с данными предварительного обследования.

Результаты оценки выраженности симптомов СА в динамике по шкале астении (MFI-20) и тесту «таблицы Шульте» в группах ветви ТОНУС-1 представлены в табл. 3. Из полученных данных видно, что за время наблюдения у пациентов обеих групп улучшились параметры самочувствия и эффективности работы. Исследование характеристик внимания и работоспособности по диагностическому тесту «таблицы Шульте» продемонстрировало улучшение показателей времени выполнения теста пациентами, получавшими Милдронат в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней. Эффективность выполнения работы (ЭР) в данной группе достоверно увеличилась и к концу наблюдения составила 41 (30,1; 50,6) сек, приблизившись у большинства пациентов к нормальным значениям. При сравнении динамических характеристик улучшения в двух группах было установлено, что скорость выполнения теста «таблицы Шульте» в группе пациентов, получавших Милдронат, достоверно возросла более чем в 2 раза в сравнении с группой контроля. Также было отмечено улучшение значений показателя устойчивости работоспособ-

Таблица 1. Клинико-демографические данные групп ветви ТОНУС-1

| Параметры | Милдронат 500 мг/сут (n = 361) | Контроль (n = 43) | p |
|---|---|--|--------|
| Возраст, лет | 44 (35; 55) | 36 (28; 48) | 0,0031 |
| Вес, кг | 75 (68; 85) | 75 (64; 83) | 0,2331 |
| Рост, см | 170 (165; 176) | 173(166; 178) | 0,1461 |
| ИМТ, кг/м ² | 25,9 (23,3; 28,7) | 24,4 (21,9; 27,3) | 0,0221 |
| Пол: мужской женский | 140 (38,8 %) 221 (61,2 %) | 24 (55,8 %) 19 (44,2 %) | 0,0322 |
| Образование: • без образования • среднее • высшее | 5 (1,4 %) 149 (41,3 %) 207 (57,3 %) | 1 (2,3 %) 21 (48,8 %) 21 (48,8 %) | 0,3433 |
| Занятость: • не работает • учащийся • работает • пенсионер | 28 (7,8 %) 18 (5,0 %) 276 (76,5 %) 39 (10,8 %) | 2 (4,7 %) 1 (2,3 %) 37 (86,0 %) 3 (7,0 %) | 0,7363 |
| Другие вирусные заболевания: • нет • да | 350 (97,0 %) 11 (3,0 %) | 43 (100,0 %) 0 (0,0 %) | 0,6163 |
| Инфекционные неви- русные заболевания: • нет • да | 361 (100,0 %) 0 (0,0 %) | 43 (100,0 %) 0 (0,0 %) | 1,0003 |
| Визуально-аналого- вая шкала астении (VAS-A), баллы | 30 (22; 38) | 28 (19; 34) | 0,0651 |
| Шкала HADS (шкала депрессии), баллы | 6 (4; 7) | 7 (4; 7) | 0,4111 |
| Шкала HADS (шка- ла тревоги), баллы | 6 (3; 7) | 6 (3; 7) | 0,5801 |
| Шкала общего кли- нического впечатле- ния CGI-s: • здоров • пограничное расстройство • легкое расстрой- ство • умеренно-вы- раженное рас- стройство • выраженное рас- стройство • тяжелое рас- стройство • очень тяжелое | 0 (0,0 %) 54 (15,0 %) 129 (35,7 %) 131 (36,3 %) 39 (10,8 %) 8 (2,2 %) 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) 7 (16,3 %) 17 (39,5 %) 16 (37,2 %) 3 (7,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) | 0,9223 |

¹Критерий Манна–Уитни.

²Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность.

³Точный критерий Фишера.

Таблица 2. Клинико-демографические данные групп ветви ТОНУС-2

| Параметры | Милдронат 1000 мг/сут (n = 414) | Контроль (n = 62) | p |
|---|--|---|--------|
| Возраст, лет | 53 (45; 62) | 56 (44; 64) | 0,4871 |
| Вес, кг | 78 (68; 87) | 77 (67; 82) | 0,3191 |
| Рост, см | 169 (164; 175) | 169 (165; 174) | 0,8471 |
| ИМТ, кг/м ² | 27,0 (24,3; 29,8) | 26,9 (23,5; 29,1) | 0,3501 |
| Пол: мужской; женский | 149 (36,0 %) 265 (64,0 %) | 26 (41,9 %) 36 (58,1 %) | 0,3662 |
| Образование: • без образования • среднее • высшее | 7 (1,7 %) 194 (46,9 %) 213 (51,4 %) | 1 (1,6 %) 27 (43,6 %) 34 (54,8 %) | 0,8743 |
| Занятость: • не работает • учащийся • работает • пенсионер | 32 (7,7 %) 5 (1,2 %) 280 (67,6 %) 97 (23,4 %) | 5 (8,1 %) 1 (1,6 %) 40 (64,5 %) 16 (25,8 %) | 0,8723 |
| Другие вирусные заболевания: • нет • да | 413 (99,8 %) 1 (0,2 %) | 62 (100,0 %) 0 (0,0 %) | 1,0003 |
| Инфекционные не- вирусные заболева- ния: • нет • да | 413 (99,8 %) 1 (0,2 %) | 62 (100,0 %) 0 (0,0 %) | 1,0003 |
| Визуально-аналого- вая шкала астении (VAS-A), баллы | 31 (23; 39) | 29 (18; 38) | 0,1531 |
| Шкала HADS (шкала депрессии), баллы | 6 (4; 7) | 6 (4; 7) | 0,2501 |
| Шкала HADS (шка- ла тревоги), баллы | 5 (3; 7) | 5 (3; 7) | 0,6351 |
| Шкала общего кли- нического впечатле- ния CGI-s: • здоров • пограничное расстройство • легкое расстрой- ство • умеренно-вы- раженное рас- стройство • выраженное рас- стройство • тяжелое рас- стройство • очень тяжелое | 1 (0,2 %) 24 (5,8 %) 148 (35,7 %) 157 (37,9 %) 77 (18,6 %) 7 (1,7 %) 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) 8 (12,9 %) 23 (37,1 %) 23 (35,5 %) 9 (14,5 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) | 0,3953 |

¹Критерий Манна–Уитни.

²Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность.

³Точный критерий Фишера.

Таблица 3. Динамическая оценка астенических проявлений в группах ТОНУС-1

| Параметры | День | Милдронат 500 мг/сут (n = 361) | Контроль (n = 43) | p* |
|--|------|--------------------------------------|----------------------|---------|
| Шкала самооценки астении MFI-20, баллы | 0 | 69 (60; 76) | 64 (54; 71) | 0,056 |
| | 7 | 47 (40; 58) | 59 (46; 67) | < 0,001 |
| | 14 | 31 (25; 40) | 53 (36; 62) | < 0,001 |
| Тест «таблицы Шульте» ЭР, сек | 0 | 46,2 (37,0; 57,0) | 46,6 (37,9; 54,6) | 0,587 |
| | 14 | 41,0 (30,1; 50,6) | 43,0 (31,1; 50,4) | 0,815 |
| Тест «таблицы Шульте» ВР, сек | 0 | 1,0 (1,0; 1,1) | 1,0 (1,0; 1,1) | 0,869 |
| | 14 | 1,0 (1,0; 1,1) | 0,9 (1,0; 1,1) | 0,130 |
| Тест «таблицы Шульте» ПУ, сек | 0 | 1,0 (0,9; 1,0) | 1,0 (0,9; 1,0) | 0,551 |
| | 14 | 1,0 (0,9; 1,0) | 1,0 (0,9; 1,0) | 0,761 |
| ΔMFI-20, баллы | 7-0 | -17 (-27; -10) | -6 (-9; -1) | < 0,001 |
| | 14-7 | -15 (-22; -7) | -5 (-11; -1) | < 0,001 |
| | 14-0 | -35 (-46; -23) | -11 (-20; -4) | < 0,001 |
| ΔТест «таблицы Шульте» ЭР, сек | 14-0 | -5 (-11; -2) | -2 (-5; 0) | < 0,001 |
| ΔТест «таблицы Шульте» ВР, сек | 14-0 | 0,0 (-0,1; 0,1) | 0,0 (0,0; 0,0) | 0,518 |
| ΔТест «таблицы Шульте» ПУ, сек | 14-0 | 0,0 (0,0; 0,1) | 0,0 (0,0; 0,1) | 0,453 |

*Критерий Манна-Уитни.

Таблица 4. Результаты динамической оценки по шкале CGI-I в группах ТОНУС-1

| День | Шкала CGI-I | Милдронат 500 мг/сут (n = 361), % (CI 95 %*) | Контроль (n = 43), % (CI 95 %*) | p** |
|------|--------------------------|---|---------------------------------------|---------|
| 7 | Выраженное улучшение | 35 9,7 (7,1; 13,2)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | < 0,001 |
| | Значительное улучшение | 174 48,2 (43,1; 53,4)% | 4 9,3 (3,7; 21,6)% | |
| | Незначительное улучшение | 137 38,0 (33,1; 43,1)% | 24 55,8 (41,1; 69,6)% | |
| | Изменений нет | 12 3,3 (1,9; 5,7)% | 14 32,6 (47,5; 20,5)% | |
| | Незначительное ухудшение | 3 0,8 (0,3; 2,4)% | 1 2,3 (0,4; 12,1)% | |
| | Значительное ухудшение | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | |
| | Выраженное ухудшение | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | |
| 14 | Выраженное улучшение | 188 52,1 (46,9; 57,2)% | 4 9,3 (3,7; 21,6)% | < 0,001 |
| | Значительное улучшение | 147 40,7 (35,8; 45,9)% | 7 16,3 (8,1; 30,0)% | |
| | Незначительное улучшение | 24 6,6 (4,5; 9,7)% | 26 60,5 (45,6; 73,6)% | |
| | Изменений нет | 2 0,6 (0,2; 2,0)% | 2 14,0 (1,3; 15,5)% | |
| | Незначительное ухудшение | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | |
| | Значительное ухудшение | 0 0,0 (0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | |
| | Выраженное ухудшение | 0 0,0 (0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | |

*CI 95 % для частот и долей по методу Уилсона.

**Точный критерий Фишера.

ности и вработываемости в группе терапии Милдронатом, однако они не достигли статистической достоверности к концу наблюдения.

Данные, представленные в табл. 3, также наглядно демонстрируют, что значение медианы суммарного балла по шкале оценки астении

MFI-20 и динамика его изменения по результатам двух последовательных визитов в группе пациентов, получавших препарат Милдронат в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней, достоверно превышают полученные значения в группе сравнения (p < 0,001). Следует сказать, что

к окончанию наблюдения в обеих группах было отмечено улучшение состояния по сравнению с 1-м визитом. Однако редукция астенических расстройств в группе пациентов, получавших Милдронат, и в контрольной группе шла разными темпами. Значение медианы суммы баллов

по шкале оценки астении MFI-20 в основной группе в ходе 14-дневной терапии статистически значимо снизилось по сравнению с 1-м визитом, начиная уже с 7-го дня терапии (2-й визит, $p < 0,001$). В группе контроля достоверное снижение баллов наблюдалось только через 14 дней терапии (3-й визит). Статистически значимые различия по суммарному показателю шкалы оценки астении MFI-20 между основной и контрольной группами отмечались с 7-го дня терапии (2-й визит) и сохранялись до конца терапии.

Анализ динамики показателей по субшкале CGI-I (табл. 4) в ветви исследования ТОНУС-1 выявил значимый прирост доли пациентов в группе получавших Милдронат в дозе 500 мг в сутки со значительным и выраженным улучшением, которое отмечалось уже к 7-му дню

терапии (2-й визит), по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Через 14 дней терапии (3-й визит) доля пациентов, изменение состояния которых квалифицировалось по CGI-I как значительное и выраженное улучшение, составила 92,8 % в группе пациентов, получавших Милдронат, и только 25,6 % в контрольной группе ($p < 0,001$).

Оценка индекса эффективности терапии по субшкале CGI-e для групп ветви исследования ТОНУС-1 представлена в табл. 5. Отмечается статистически достоверное увеличение доли пациентов, у которых индекс эффективности лечебного воздействия оценивался как «значимое улучшение и отсутствие побочных эффектов» из группы получавших Милдронат уже к 7-му дню терапии в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$). К окончанию на-

блюдения значимое преимущество по количеству пациентов с максимальным индексом эффективности сохранялось в группе пациентов, получавших Милдронат в суточной дозе 500 мг с длительностью терапии в 14 дней.

Динамическая оценка астенических проявлений по шкале астении MFI-20 и тесту «таблицы Шульце» в группах ветви ТОНУС-2 представлена в табл. 6.

Согласно полученным данным, за все время наблюдения у пациентов обеих групп отмечаются улучшение состояния и редукция астенической симптоматики. Однако изменение значения суммарного балла по шкале оценки астении MFI-20 на протяжении трех визитов более выражено в группе пациентов, получавших препарат Милдронат в дозе 1000 мг в сутки на протяже-

Таблица 5. Результаты динамики значений индекса эффективности терапии (CGI-e) в группах ТОНУС-1

| День | Лечебный эффект | Милдронат 500 мг/сут (n = 361), % (CI 95%*) | | | | Контроль (n = 43), % (CI 95%*) | | | | p** |
|------|------------------------|---|-----------------------|----------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------------|--------|
| | | побочные эффекты | | | | побочные эффекты | | | | |
| | | нет | не мешают существенно | мешают существенно | превышают терапевтический эффект | нет | не мешают существенно | мешают существенно | превышают терапевтический эффект | |
| 7 | Значительное улучшение | 123 34,1 (29,4; 39,1)% | 6 1,7 (0,8; 3,6)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 11 25,6 (1,6; 12,5)% | 0 0,0 (0,0; 5,5)% | 1 2,3 (0,3; 8,1)% | 0 0,0 (0,0; 5,5)% | < 0,01 |
| | Умеренный | 152 42,1 (37,1; 47,3)% | 8 2,2 (1,1; 4,3)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 5 11,6 (9,6; 27,4)% | 1 2,3 (0,3; 8,1)% | 0 0,0 (0,0; 5,5)% | 0 0,0 (0,0; 5,5)% | |
| | Минимальное | 62 17,2 (13,6; 21,41)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 13 30,2 (24,5; 46,9)% | 1 2,3 (0,3; 8,1)% | 0 0,0 (0,0; 5,5)% | 0 0,0 (0,0; 5,5)% | |
| | Без изменений или хуже | 10 2,8 (1,5; 5,0)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 10 23,3 (24,5; 46,9)% | 1 2,3 (0,3; 8,1)% | 0 0,0 (0,0; 5,5)% | 0 0,0 (0,0; 5,5)% | |
| 14 | Значительное улучшение | 277 76,7 (72,1; 80,8)% | 3 0,8 (0,3; 2,4)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 13 30,2 (18,6; 45,1)% | 3 7,0 (2,4; 18,6)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | < 0,01 |
| | Умеренный | 63 17,5 (13,8; 21,7)% | 1 0,3 (0,1; 1,6)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 7 16,3 (8,1; 30,0)% | 1 2,3 (0,4; 12,1)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | |
| | Минимальное | 12 3,3 (1,9; 5,7)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 15 34,9 (22,4; 49,8)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | |
| | Без изменений или хуже | 5 1,4 (0,6; 3,2)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 0 0,0 (0,0; 1,1)% | 4 9,3 (3,7; 21,6)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | 0 0,0 (0,0; 8,2)% | |

*CI 95 % для частот и долей по методу Уилсона.

**Приближенное значение точного критерия Фишера.

нии 42 дней. Достоверные различия между группами появились через 14 дней от начала терапии (2-й визит) и сохранялись все время наблюдения ($p < 0,001$). Следует отметить и различия в скорости развития положительного терапевтического эффекта в отношении СА между группами. Так, в группе пациентов, получавших Милдронат, значение разницы медиан суммы баллов по шкале оценки астении MFI-20 статистически значимо было больше в сравнении с группой контроля уже ко 2-му визиту ($p < 0,001$). Достоверные различия по итоговому значению изме-

нения медианы суммарного показателя баллов по шкале MFI-20 между основной и контрольной группами к концу терапии продемонстрировали двукратное превосходство в клинической эффективности в отношении редукации астенической симптоматики для группы пациентов, получавших Милдронат.

Изучение параметров работоспособности, внимания и концентрации с применением теста «таблицы Шульте» (см. табл. 6) продемонстрировало улучшение в эффективности выполнения работы (ЭР) в обеих группах, однако эти показатели не

достигли нормативных значений и достоверных различий между группами. При этом, сравнивая динамический прирост в значениях ЭР, мы видим, что данный показатель достоверно выше почти в два раза в группе пациентов, получавших Милдронат, в сравнении с группой контроля и составляет $-5 (-10; -3)$, что может говорить о необходимости более длительной терапии для данной категории пациентов, имеющих хронические ССЗ или ЦВЗ.

Оценка общего улучшения состояния пациентов обеих групп в ветви исследования ТОНУС-2

Таблица 6. Динамическая оценка астенических проявлений в группах ТОНУС-2

| Параметры | День | Милдронат 1000 мг/сут (n = 414) | Контроль (n = 62) | p* |
|--|-------|---------------------------------|-------------------|---------|
| Шкала самооценки астении MFI-20, баллы | 0 | 70 (62; 78) | 68 (58; 78) | 0,184 |
| | 14 | 53 (45; 60) | 61 (52; 72) | < 0,001 |
| | 42 | 35 (27; 44) | 47 (40; 56) | < 0,001 |
| Тест «таблицы Шульте» ЭР, сек | 0 | 55,0 (44,6; 67,1) | 52,0 (40,4; 68,3) | 0,750 |
| | 42 | 49,4 (39,3; 59,0) | 48,0 (38,0; 64,7) | 0,668 |
| Тест «таблицы Шульте» ВР, сек | 0 | 1,0 (0,9; 1,1) | 1,0 (1,0; 1,1) | 0,491 |
| | 42 | 1,0 (1,0; 1,1) | 1,0 (1,0; 1,0) | 0,138 |
| Тест «таблицы Шульте» ПУ, сек | 0 | 1,0 (1,0; 1,0) | 1,0 (1,0; 1,0) | 0,725 |
| | 42 | 1,0 (1,0; 1,0) | 1,0 (1,0; 1,0) | 0,111 |
| ΔMFI-20, баллы | 14-0 | -15 (-26; -6) | -4 (-14; 1) | < 0,001 |
| | 42-14 | -17 (-25; -9) | -10 (-18; -4) | 0,055 |
| | 42-0 | -34 (-46; -21) | -13 (-33; -7) | < 0,001 |
| ΔТест «таблицы Шульте» ЭР, сек | 42-0 | -5 (-10; -3) | -2 (-6; 0) | 0,002 |
| ΔТест «таблицы Шульте» ВР, сек | 42-0 | 0,0 (0,0; 0,1) | 0,0 (-0,1; 0,0) | 0,028 |
| ΔТест «таблицы Шульте» ПУ, сек | 42-0 | 0,0 (0,0; 0,0) | 0,0 (0,0; 0,0) | 0,209 |

*Критерий Манна-Уитни.

Таблица 7. Результаты динамической оценки по шкале CGI-I в группах ТОНУС-2

| День | Шкала CGI-I | Милдронат 1000 мг/сут (n = 414), % (CI 95%*) | Контроль (n = 62), % (CI 95%*) | p** |
|------------------------|--------------------------|--|--------------------------------|---------|
| 14 | Выраженное улучшение | 12 | 0 | < 0,001 |
| | | 2,9 (1,7; 5,0)% | 0,0 (0,0; 5,8)% | |
| | Значительное улучшение | 175 | 11 | |
| | | 42,3 (37,6; 47,1)% | 17,7 (10,2; 29,0)% | |
| | Незначительное улучшение | 195 | 22 | |
| | | 47,1 (42,3; 51,9)% | 35,5 (24,7; 47,9)% | |
| | Изменений нет | 28 | 23 | |
| | | 6,8 (4,7; 9,6)% | 37,1 (26,1; 49,5)% | |
| | Незначительное ухудшение | 2 | 5 | |
| | | 0,5 (0,1; 1,7)% | 8,1 (3,5; 17,5)% | |
| Значительное ухудшение | 2 | 1 | | |
| | 0,5 (0,1; 1,7)% | 1,6 (0,3; 8,6)% | | |
| Выраженное ухудшение | 0 | 0 | | |
| | 0,0 (0,0; 0,9)% | 0,0 (0,0; 5,8)% | | |
| 42 | Выраженное улучшение | 178 | 7 | < 0,001 |
| | | 43,0 (38,3; 47,8)% | 11,3 (5,6; 21,5)% | |
| | Значительное улучшение | 198 | 16 | |
| | | 47,8 (43,1; 52,6)% | 25,8 (16,5; 37,9)% | |
| | Незначительное улучшение | 34 | 30 | |
| | | 8,2 (5,9; 11,3)% | 48,4 (36,4; 60,6)% | |
| | Изменений нет | 3 | 5 | |
| | | 0,7 (0,3; 2,1)% | 8,1 (3,5; 17,5)% | |
| | Незначительное ухудшение | 1 | 4 | |
| | | 0,2 (0,1; 1,4)% | 6,5 (2,5; 15,4)% | |
| Значительное ухудшение | 0 | 0 | | |
| | 0,0 (0; 0,9)% | 0,0 (0,0; 5,8)% | | |
| Выраженное ухудшение | 0 | 0 | | |
| | 0,0 (0; 0,9)% | 0,0 (0,0; 5,8)% | | |

*CI 95 % для частот и долей по методу Уилсона.

**Точный критерий Фишера.

Таблица 8. Результаты динамики значений индекса эффективности терапии (CGI-e) в группах ТОНУС-2

| День | Лечебный эффект | Милдронат 1000 мг/сут (n = 414), % (CI 95%*) | | | | Контроль (n = 62), % (CI 95%*) | | | | p** |
|------|------------------------|--|-----------------------|----------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------------|--------|
| | | Побочные эффекты | | | | Побочные эффекты | | | | |
| | | нет | не мешают существенно | мешают существенно | превышают терапевтический эффект | нет | не мешают существенно | мешают существенно | превышают терапевтический эффект | |
| 14 | Значительное улучшение | 65 15,7 (12,5; 19,5)% | 3 0,7 (0,3; 2,1)% | 0 0,0 (0; 0,9)% | 0 0,0 (0; 0,9)% | 3 4,8 (1,6; 13,3)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | 1 1,6 (0,3; 8,6)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | < 0,01 |
| | Умеренный | 181 43,7 (39,0; 48,5)% | 6 1,4 (0,7; 3,1)% | 0 0,0 (0; 1,1)% | 0 0,0 (0; 0,9)% | 11 17,7 (10,2; 29,0)% | 1 1,6 (0,3; 8,6)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | |
| | Минимальное | 124 30,0 (25,7; 34,5)% | 11 2,7 (1,5; 4,7)% | 1 0,2 (0,1; 1,4)% | 0 0,0 (0; 0,9)% | 21 33,9 (23,3; 46,3)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | 0 0,0 (0,0; 5,5)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | |
| | Без изменений или хуже | 21 5,1 (3,3; 7,6)% | 2 0,5 (0,1; 1,7)% | 0 0,0 (0; 0,9)% | 0 0,0 (0; 0,9)% | 21 33,9 (23,3; 46,3)% | 3 4,8 (1,6; 13,3)% | 1 1,6 (0,3; 8,6)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | |
| 42 | Значительное улучшение | 272 65,7 (61,0; 70,1)% | 11 2,7 (1,5; 4,7)% | 0 0,0 (0,0; 0,9)% | 0 0,0 (0,0; 0,9)% | 13 21,0 (12,7; 32,6)% | 1 1,6 (0,3; 8,6)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | < 0,01 |
| | Умеренный | 104 25,1 (21,2; 29,5)% | 1 0,2 (0,1; 1,4)% | 0 0,0 (0,0; 0,9)% | 0 0,0 (0,0; 0,9)% | 24 38,7 (25,6; 51,2)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | |
| | Минимальное | 23 5,6 (3,7; 8,2)% | 0 0,0 (0,0; 0,9)% | 0 0,0 (0,0; 0,9)% | 0 0,0 (0,0; 0,9)% | 15 24,2 (15,3; 36,2)% | 1 1,6 (0,3; 8,6)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | |
| | Без изменений или хуже | 3 0,7 (0,3; 2,1)% | 0 0,0 (0,0; 0,9)% | 0 0,0 (0,0; 0,9)% | 0 0,0 (0,0; 0,9)% | 8 12,9 (6,7; 23,5)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | 0 0,0 (0,0; 5,8)% | |

*CI 95 % для частот и долей по методу Уилсона.

**Приближенное значение точного критерия Фишера.

представлена в табл. 7. Как видно из полученных результатов по субшкале CGI-I, достоверное увеличение доли пациентов со значительным и выраженным улучшением отмечалось в группе получавших Милдронат в дозе 1000 мг в сутки, которое было зафиксировано с 14-го дня терапии (2-й визит) ($p < 0,001$). Через 42 дня наблюдения (3-й визит) доля пациентов, в состоянии которых было выявлено значительное и выраженное улучшение, в группе пациентов, получавших Милдронат, составила 90,8 %, а в группе контроля – 37,1 % ($p < 0,001$). При этом необходимо отметить, что в группе контроля к окончанию наблюдения было 8,1 % пациентов, у которых не было никакого улучшения, а почти половина группы – 48,4 % – завершила

терапию с результатом «незначительное улучшение».

Врачебная оценка эффективности проводимого лечения по субшкале CGI-e для групп ветви исследования ТОНУС-2 представлена в табл. 8. В группе пациентов, получавших Милдронат, доля пациентов с индексом эффективности терапии, обозначенном как «значительное улучшение и отсутствие побочных эффектов» к 14-му дню терапии достоверно превышала таковую долю в группе контроля ($p < 0,01$). На момент окончания исследования у большинства пациентов (65,7 %) из группы получавших Милдронат в суточной дозе 1000 мг был максимальный индекс эффективности, в сравнении с группой контроля (21, %) эти изменения носили достоверный характер.

Заключение

Оценка переносимости терапии препаратом Милдронат в обеих ветвях исследования ТОНУС выявила низкую частоту нежелательных явлений, связанных с его приемом, но не повлекших прекращения терапии (по данным CGI-e). Серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было. Обобщая полученные при проведении настоящего анализа данные, следует отметить сопоставимость результатов с полученными ранее в исследованиях у пациентов с сердечно-сосудистой (ИБС, ХСН, АГ) или цереброваскулярной патологией [16, 19, 21, 22]. Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать применение препарата Милдронат для лечения широкого круга пациентов с СА, в т.ч. после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Список литературы

1. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Современная терапия психических расстройств. 2021;(3):2–23. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>. Mosolov S.N. Long-term psychiatric sequelae of SARS-CoV-2 infection. Current Therapy of Mental Disorders. 2021;(3):2–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>.
2. Андрищенко А.В., Смудевич А.Б., Сыркин А.Л., Бескова Д.А., Копылов Ф.Ю., Арипов М.А., Романов Д.В. Терапия астенических расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией препаратом Ладастен (итоги многоцентрового исследования «Эталон»). Психические расстройства в общей медицине. 2011;(1):4–13. Режим доступа: https://conmed.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine-01-2011/terapiya_astenicheskikh_rasstroystv_u_bolnykh_s_serdechno_sosudistoy_patologiyey_preparatom_ladasten/. Andryushchenko A.V., Smulevich A.B., Syrkin A.L., Beskova D.A., Kopylov F. Yu., Aripov M.A., Romanov D.V. Therapy of asthenic disorders in patients with cardiovascular pathology with the drug Ladasten (results of the multicenter study “Etalon”). Mental Disorders in General Medicine. 2011;(1): 4–13. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine-01-2011/terapiya_astenicheskikh_rasstroystv_u_bolnykh_s_serdechno_sosudistoy_patologiyey_preparatom_ladasten/.
3. Порошина Е.Г., Немировский В.С., Симаненков В.И. (ред.) Астения, неврастения, синдром хронической усталости: сходство и различия. СПб.: АСТ345; 2012. Poroshina E.G., Nemirovskii V.S., Simanenkov V.I. (ed.). Asthenia, neurasthenia, chronic fatigue syndrome: similarities and differences. St Petersburg: AST345; 2012. (In Russ.)
4. Казаковцев Б., Голланд В. (ред.). Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации). М.: Прометей; 2020. 584 с. Kazakovtsev B., Holland V. (eds.). Mental and behavioral disorders (F00–F99) (Class V of ICD-10 adapted for use in the Russian Federation). Moscow: Prometheus; 2020. 584 p. (In Russ.)
5. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза. Терапевтический архив. 2014;86(8):113–118. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/030040-36602014821>. Shishkova V.N. Neuroprotection in hypertensive patients: Minimization of poor prognosis. Terapevticheskii Arkhiv. 2014;86(8):113–118. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/030040-36602014821>.
6. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
7. Шишкова В.Н. Весенний сезон острых респираторных инфекций: что это означает для коморбидного пациента и как к нему подготовиться. Лечебное дело. 2019;(4):122–128. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12166>. Shishkova V.N. Spring Season of Acute Respiratory Infections: What Does It Mean for Comorbid Patient and How to Prepare for It. Lechebnoe Delo. 2019;(4):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12166>.
8. Самушия М.А., Крыжановский С.М., Рагимова А.А., Бершвили Т.З., Чорбинская С.А., Ивановна Е.И. Психоэмоциональные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021;121(4–2):49–54. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104249>. Samushiya M.A., Kryzhanovskiy S.M., Ragimova A.A., Berishvili T.Z., Chorbinskaya S.A., Ivannikova E.I. COVID-19 effect on mental health and sleep disorders. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(4–2):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnev-ro202112104249>.
9. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Rodríguez-Jiménez J., Palacios-Ceña M., Velasco-Arribas M. et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. J Infect. 2021;83(2):237–279. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.036>.
10. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. J Med Virol. 2021;93(2):1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>.
11. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Котова О.В., Зуйкова Н.Л., Палин А.В. Астенические расстройства в рамках постковидного синдрома. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(4):152–158. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041152>. Medvedev V.E., Frolova V.I., Gushanskaya E.V., Kotova O.V., Zuikova N.L., Palin A.V. Astenic disorders within the framework of post-covid syndrome. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(4):152–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnev-ro2021121041152>.
12. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Reem Y. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EclinicalMedicine. 2021;38:101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.
13. Jaudzems K., Kuka J., Gutsaits A., Zinovjevs K., Kalvinsh I., Liepinsh E. et al. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. J Enzyme Inhib Med Chem. 2009;24(6):1269–1275. <https://doi.org/10.3109/14756360902829527>.
14. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. Pharmacol Res. 2016;113(Pt B):771–780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>.
15. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопroteкцию. Consilium Medicum. 2016;18(12):73–79. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2016/cm2016_12_prof/komorbidnost-i-polipragmaziya-fokus-na-tsitoproteksiyu/. Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. Consilium Medicum. 2016;18(12):73–79. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2016/cm2016_12_prof/komorbidnost-i-polipragmaziya-fokus-na-tsitoproteksiyu/.
16. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. Терапевтический архив. 1999;71(8):10–12. Nedoshivin A.O., Petrova N.N., Kutuzova A.E., Perepetch N.B. Quality of life in patients with chronic heart failure. The effect of treatment with mildronate. Terapevticheskii Arkhiv. 1999;71(8):10–12.
17. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Полетаева Л.В., Дудченко Г.П. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. Российский кардиологический журнал. 2010;2(82):45–51. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1438>. Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V., Poletaeva L.V., Dudchenko G.P. Effects of mildronate, as a part

- of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;(2):45–51. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1438>.
18. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. *Sem Cardiovasc Med*. 2010;16(3):1–8. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Mildronate-improves-the-exercise-tolerance-in-with-Dz%93rveMatisone/e7709fd78ef2e653f7aad85cd9b7f83244cdfb4e>.
 19. Шишкова В., Зотова Л., Малюкова Н. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач*. 2018;(6):39–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>. Shishkova V., Zotova L., Malyukova N. The possibility of enhancing the efficiency of early comprehensive rehabilitation in patients with poststroke aphasia. *Vrach*. 2018;(6):39–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>.
 20. Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43–47. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_2_nevro/novye-vozmozhnosti-otsenki-effektivnosti-vtorichnoy-profilaktiki-ishemicheskogo-insulta-v-terapevtich/. Shishkova V.N. New opportunities of evaluation of ischemic stroke secondary prophylaxis effectiveness in therapeutic practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43–47. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_2_nevro/novye-vozmozhnosti-otsenki-effektivnosti-vtorichnoy-profilaktiki-ishemicheskogo-insulta-v-terapevtich/.
 21. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Полегаева Л.В., Цома В.В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мелдонием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(1):25–30. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-25-30>. Statsenko M.E., Nedogoda S.V., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Poletaeva L.V., Tsoma V.V. et al. Asthenic disorders in elderly patients with arterial hypertension: management potential of meldonium. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(1):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-25-30>.
 22. Шишкова В.Н., Малюкова Н.Г., Токарева Р.Б., Саятутина Е.В., Капустина Л.А., Осыченко М.Е. Оценка эффективности Милдроната у пожилых пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Нервные болезни*. 2020;(2):36–41. <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12178>. Shishkova V.N., Malyukova N.G., Tokareva R.B., Sayutina E.V., Kapustina L.A., Osychenko M.E. Evaluation of mildronate effectiveness in elderly ischemic stroke patients. *Nervous Diseases*. 2020;(2): 36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12178>.
 23. Simani L., Ramezani M., Darazam I.A., Sagharichi M., Aalipour M.A., Ghorbani F., Pakdaman H. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J Neurovirol*. 2021;27(1):154–159. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00949-1>.
 24. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.
 25. Nakamura Z.M., Nash R.P., Laughon S.L., Rosenstein D.L. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep*. 2021;23(5):25. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01237-9>.

Информация об авторах:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., 10; veronika-1306@mail.ru
 Мартынов Анатолий Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; anatmartynov@mail.ru

Information about the authors:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department for the Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; veronika-1306@mail.ru
 Anatoly I. Martynov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; anatmartynov@mail.ru

Клинический полиморфизм хронической ишемии мозга. Диагностика и терапевтические стратегии

11-12 февраля 2022 года в онлайн-режиме состоялся II-й Казахстанско-Российский Неврологический Форум «Современные аспекты клиники, патогенеза и лечения неврологических заболеваний», организованный Ассоциацией неврологов Казахстана, Казахским Национальным медицинским университетом им. С.Д. Асфендиярова, Российским Национальным исследовательским медицинским университетом им. Н.И. Пирогова. В первый день форума с докладом о клинике, диагностике и терапии хронической ишемии мозга выступил д.м.н., профессор, директор университетской клиники неврологии, почетный профессор РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, действительный член Американской академии неврологии Федин Анатолий Иванович (РФ, г. Москва).

За последние 10 лет увеличилась заболеваемость хронических форм цереброваскулярных болезней (ЦВБ). Основной хронической формой ЦВБ является хроническая ишемия мозга (ХИМ). Ведущими этиологическими факторами ХИМ являются такие системные сосудистые заболевания, как артериальная гипертензия (АГ) и церебральный атеросклероз. В патогенезе ХИМ ведущую роль играет **гипоксически-ишемический каскад**. Он включает различные звенья, которые начинаются с глутаматной эксайтотоксичности, и приводят к апоптозу клетки (клеточной смерти). Основными звеньями гипоксически-ишемического каскада являются **окислительный стресс** и **митохондриальная дисфункция**.

Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция сопровождают также процесс физиологического старения, при котором происходит неизбежное накопление свободных радикалов и эффект накопления мутаций в течение жизни, наряду с «дисфункцией транскрипции генов» на фоне возрастного гипогонадизма – дефицита половых гормонов (андрогенного дефицита у мужчин и постменопаузы у женщин), вследствие чего страдает в большей степени головной мозг.

Причины высокой чувствительности головного мозга к окислительному стрессу:

- Высокий уровень потребления кислорода.
- Высокое содержание в мозге полиненасыщенных жирных кислот (в 3-4 раза больше, чем в сердце).
- Высокая концентрация ионов металлов с переменной валентностью, необходимых для функционирования ферментов и работы дофаминовых рецепторов.
- Низкий уровень антиоксидантных ферментов.

Мозг представляет собой гигантское скопление миллиардов нервных клеток и исходящих из них волокон, соединенных в единую упорядоченную сеть

нейроваскулярных единиц (НВЕ). НВЕ (функциональное объединение нейронов, глиальных клеток, астроцитов, перицитов и эндотелиоцитов) имеют ключевое значение в регуляции кровоснабжения головного мозга, они осуществляют вместе с капиллярами очень важную функцию – перераспределение кровотока из неактивных областей в области с активными функционирующими нейронами и глиальными клетками, так как чем больше метаболизм и функция какого-то участка мозга, тем больше там должен быть мозговой кровоток. Таким образом, итогом работы НВЕ является феномен «функциональной гиперемии» – усиление кровоснабжения активно функционирующей части нейронов. Также к функциям НВЕ относится регулирование проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), транспортных механизмов, нейроиммунных реакций и нейроваскулярного ремоделирования.

Одними из важнейших глиальных клеток, входящих в НВЕ, являются перициты (перикапиллярные клетки, клетки Руже). Они выполняют очень важную функцию – ввиду того, что капилляры не имеют мышечной стенки, а для приспособления к местным условиям метаболизма они должны расширяться и суживаться, как раз перициты, которые имеют свойства сокращаться и расслабляться, плотно окружая капилляры, изменяют их диаметр.

Нормальное старение НВЕ, наблюдающееся при хронических формах ЦВБ, связано со снижением сократительной способности перицитов, повышением вариабельности диаметров капилляров, ригидности капиллярной стенки, утолщением базальной мембраны эндотелиоцитов и перикапиллярным фиброзом. Поражение отдельных элементов НВЕ приводит к нарушению феномена «функциональной гиперемии», что приводит к ХИМ, хроническим капиллярным гипоперфузиям и энергетическому дефициту на уровне нейрональных групп. Наличие у пациента со-

судистых факторов риска значительно увеличивает скорость деградации компонентов НВЕ.

Гипоксия и окислительный стресс также играют ключевую роль в патогенезе одного из важнейших факторов, приводящего к дисфункции НВЕ, – **эндотелиальной дисфункции**, поскольку в развитии патологических процессов большая роль принадлежит повреждению сосудистого эндотелия. Эндотелий – не просто барьер или фильтр, это активная субстанция, которая имеет очень важные функции – обеспечивает баланс регуляторных субстанций, контролирующих циркуляторный гомеостаз, адекватный кровоток и метаболизм. Эндотелиальная дисфункция является универсальным механизмом развития кардио- и цереброваскулярных заболеваний, наблюдается практически при всех болезнях системы кровообращения и служит ключевым фактором развития нарушений метаболизма и повреждения нервной ткани при АГ и атеросклерозе.

Последнее десятилетие увенчалось существенным пересмотром классических представлений о циркуляции ликвора в головном мозге и появлением концепции, давшей старт новому этапу изучения патогенеза нейродегенерации – концепция **глимфатической системы** (глиально-лимфатической; ГЛС) транспорта ликвора и переносимых в нем веществ в головном мозге. Она была открыта в 2012 году, когда группа американских исследователей из медицинского центра Рочестерского университета обнаружила параваскулярные пути транспорта ликвора в головном мозге.

ГЛС – функциональный путь фильтрации цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) через паренхиму мозга и удаления продуктов метаболизма клеток из центральной нервной системы (ЦНС), т.е. фактически система фильтрации и очищения головного мозга. Важным фактом является то, что функционирование ГЛС тесно связано с состоянием сна, преимущественно с его медленной фазой, в которой происходит увеличение межклеточного пространства мозга, что снижает сопротивление конвективному потоку межклеточной жидкости и улучшает клиренс бета-амилоида. Во сне скорость элиминации амилоидного белка возрастает более чем на 60% по сравнению с таковой в состоянии бодрствования. Таким образом, сон – это важнейший процесс, не только способствующий оптимальной организации информации, полученной в течение дня, но и усиливающий выведение вредных белков, т.е. прямо замедляющий процесс старения. Поэтому нарушения сна служат предиктором когнитивного снижения и возникают задолго до развития у больных собственно когнитивных нарушений.

Основные клинические симптомы ХИМ:

- Астенический синдром.
- Когнитивные нарушения.
- Тревожные расстройства.

- Депрессия.
 - Часто отмечается коморбидность этих состояний.
- Особенно характерны:**

- большая частота симптомов астении в начале заболевания;
- прогрессирующее нарастание когнитивных нарушений;
- большая распространенность тревожных расстройств и депрессии;
- большая выраженность соматоформных расстройств.

В основе **астении** (синдроме хронической усталости) при ХИМ лежит ухудшение реактивной гиперемии и неадекватное обеспечение кровотоком функций мозга и его метаболизма, т.е. нарушение функций НВЕ, и поэтому астения выражена в большей степени во второй половине дня и уменьшается после кратковременного отдыха.

Отдельно следует рассматривать старческую астению у пациентов старше 80 лет. Это важно, поскольку подходы к лечению пациентов со старческой астенией во многом отличаются от других возрастных групп.

Диагноз старческой астении ставится если присутствуют три и более критериев, в случае же присутствия одного или двух из них, ставится диагноз старческой преастении:

Критерии старческой астении:

- Потеря веса (саркопения).
- Доказанное динамометрически снижение силы кисти.
- Выраженная слабость и повышенная утомляемость.
- Снижение скорости передвижения.
- Значительное снижение физической активности.

Астения связана с дисфункцией **1-го блока регуляции тонуса и бодрствования по А.Р. Лурия**, и соответственно наиболее часто встречается у пациентов с хронической недостаточностью кровообращения в вертебро-базиллярной системе.

Функциональные блоки головного мозга по А.Р. Лурия:

1-й блок регуляции тонуса и бодрствования (ретикулярная формация, лимбическая система, гипоталамическая область, медиобазальные отделы лобной и височной долей, стриопалидарная система).

2-й блок приема, хранения и переработки информации (затылочная, височная и теменная доли).

3-й блок программирования, регуляции и контроля сложных форм деятельности (префронтальные отделы, лобные доли).

Второй яркий часто встречающийся синдром при ХИМ – **когнитивные нарушения (КН)**, и среди них наиболее чаще наблюдаются субъективные КН, когда на основании нейропатологических тестов патология не выявляется, а пациенты жалобы предъявляют. В группу пациентов с субъективными КН

входят как пациенты с наиболее ранними стадиями КН, так и пациенты с расстройствами тревожно-депрессивного и ипохондрического спектра. Риск развития деменций среди пациентов с субъективными КН достоверно выше, чем в среднем по популяции. Поэтому на эту группу пациентов надо обращать особое внимание и проводить среди них немедикаментозную профилактику КН.

Несмотря на то что различные когнитивные функции локализованы в разных участках головного мозга, мозг работает как единое целое, благодаря крупным нейронным сетям, функционально связывающим различные участки мозга.

Основные нейронные сети:

- Сеть пассивного режима работы мозга (СПРМ)
- Сеть приоритетных стимулов (СПС)
- Центральная исполнительская сеть (ЦИС)

СПРМ (префронтальная кора, латеральная теменная кора и кора задней части поясной извилины) активна в состоянии, когда человек не занят выполнением какой-либо задачи, связанной с внешним миром, очень важна для функционирования головного мозга, поскольку именно в этот период человек проводит аналитическую деятельность, ставит и решает задачи и т.д.

СПС (передняя островковая часть и дорсальная часть передней поясной извилины) участвует в обнаружении и фильтрации значимых стимулов, а также во включении и выключении реципрокных функциональных сетей.

ЦИС (дорсолатеральная префронтальная кора и задняя теменная кора) участвует в устойчивом внимании, решении сложных проблем и рабочей памяти.

Существует интересный феномен, который называют **суперэйджеры**. Этот термин был предложен исследователями Северо-Западного университета (США) в 2013 году. Суперэйджеры – это группа индивидуумов в возрасте старше 80 лет, сохранивших остроту памяти здоровых молодых людей.

Установлено, что головной мозг суперэйджеров уменьшается в размерах медленнее, чем головной мозг обычных людей, что обеспечивает более высокую устойчивость к характерному для преклонного возраста ухудшению памяти. Это свидетельствует о том, что возрастное угасание познавательных функций не является неизбежным.

Важные синдромы при ХИМ – **тревожные расстройства**, для них характерна полисистемность соматических проявлений. С тревогой как коморбидное состояние связана **депрессия**, поэтому тревожно-депрессивные расстройства очень важны при ХИМ, особенно если они сильно выражены.

Лечение в современной медицине базируется на принципах доказательной медицины, и дополняется реальной клинической практикой, но самое главное

это пациентоориентированность с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Лечение ХИМ:

- **Базисное** – этиотропное, направленное на коррекцию системных и обменных нарушений, соматических болезней.
- **Синдромальное** – патогенетическое, комплексное, направлено на коррекцию отдельных звеньев патогенеза.

Локусы базисной терапии ХИМ:

1. Артериальная гипертензия.
2. Артериальная ишемия.
3. Дислипидемия.
4. Нарушения микрогемодикуляции.
5. Окислительный стресс.

Начинать лечение необходимо с оптимальной перфузии головного мозга для метаболического обеспечения функций головного мозга, ориентируясь на основную величину церебрального перфузионного давления (ЦПД):

$$\text{ЦПД} = \text{АДср.} - \text{ВЧД}$$

АДср. – среднее артериальное давление, которое рассчитывается по формуле:

$$\text{АДср.} = (\text{САД} + 2\text{ДАД})/3$$

ДАД – диастолическое давление

САД – систолическое давление

ВЧД – внутричерепное давление (в норме – 10 мм рт.ст.).

У пациентов с ЦВБ оптимальной величиной ЦПД является 90-100 мм рт. ст. Оптимальные цифры ЦПД при АГ – более 90 мм рт. ст. Важно не вызывать гипоперфузию вследствие резкого снижения АД.

Главный парадокс лечения АГ у группы со старческой астенией (у пациентов старше 80 лет): чем выше АД (в группе пациентов САД <180 мм рт.ст.), тем лучше когнитивный статус, базовая повседневная активность, тем ниже смертность. И поэтому гериатры рекомендуют у пациентов старческой группы начинать медикаментозную терапию с САД 160 мм рт.ст. с фокусом на САД (целевое САД 140-150 мм рт.ст.).

Синдромальное лечение ХИМ должно быть ориентировано на индивидуальные клинические проявления ХИМ:

- Препараты с эффективным противостеническим действием.
- Модуляторы нейротрансмиттерных систем при легких и умеренных когнитивных нарушениях.
- Многофункциональные препараты – современная терапевтическая стратегия церебральных патологий.
- При лечении тревожных расстройств и депрессии применяются специфические и неспецифические анксиолитики (антидепрессанты).
- Коррекция функций ГЛС должна проводиться с учетом новой концепции клиренса бета-амилоида через ГЛС, важным и перспективным является

усиление клиренса путем воздействия на венозную систему мозга, нормализация сна, регуляция цикла «сон-бодрствование», коррекция недостаточного снижения АД в ночное время.

- Корректировка сна является очень важным в лечении ХИМ, необходимо применять препараты для лечения инсомний.

Более подробно хотелось бы остановиться на многофункциональных препаратах, так как это перспектива современной терапии, когда с помощью одного препарата можно воздействовать на многие патогенетические звенья различных заболеваний.

К таким препаратам относится Мексидол®, который состоит из двух связанных и функционально значимых соединений – этилметилгидроксипиридин, который оказывает антиоксидантное действие, модулирует активность мембранных комплексов ГАМК; и сукцинат, который оказывает антигипоксическое действие и подавляет глутаматную эксайтотоксичность. Таким образом, Мексидол® воздействует практически на все звенья гипоксически-ишемического каскада.

В 2021 году было проведено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО).

В исследование, которое было проведено в 15 клинических центрах, расположенных на территории Российской Федерации и Республики Узбекистан, были включены 318 пациентов с ХИМ в возрасте от 40 до 90 лет. Пациенты были рандомизированы в две группы:

1-я группа получала Мексидол® внутривенно капельно 500 мг (10 мл) 1 раз в сутки на протяжении 14 дней, далее перорально назначался Мексидол® ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 дней + базисная терапия.

2-я группа получала плацебо + базисная терапия. В качестве первичного критерия эффективности было выбрано среднее значение изменения балла по шкале MoCA на этапе завершения исследования пациентом по сравнению с исходным уровнем.

Результаты исследования убедительно свидетельствуют о высокой клинической эффективности длительной последовательной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 у пациентов с ХИМ и о безопасности, сопоставимой с плацебо.

Статистически значимое преимущество над плацебо достигнуто по следующим параметрам:

- достоверное улучшение и нормализация когнитивных функций: +4,22 балла по шкале MoCA с суммарным баллом 26,22 – НОРМА (2,17 балла в группе Плацебо и суммарный балл 24,17 – когнитивные нарушения); +8 баллов по тесту замены цифровых символов (+5 баллов в группе Плацебо);
- достоверное снижение выраженности астении: -8,33 балла по шкале MFI-20 (-4,8 балла в группе плацебо);
- достоверное снижение уровня тревоги: -3,00 балла по шкале Бека (-1,00 балл в группе плацебо);
- достоверное снижение уровня вегетативных проявлений: -5,00 баллов по шкале Вейна (-2,00 балла в группе плацебо);
- достоверное снижение выраженности нарушений равновесия и ходьбы: +3,00 балла по шкале Тинетти (+1,00 балл в группе Плацебо);
- достоверное улучшение качества жизни: +5,00 баллов по опроснику SF-36 (+1,00 балл в группе плацебо);
- высочайший профиль безопасности последовательной длительной терапии (сравнимый с плацебо).

Следовательно, клиническая эффективность, безопасность применения и хорошая переносимость позволяют рекомендовать длительную последовательную терапию препаратом Мексидол® для лечения пациентов с ХИМ в качестве средства патогенетической терапии когнитивных, эмоциональных, вегетативных и двигательных нарушений.

В заключение необходимо сказать, что патогенетически и клинически обоснованная терапия ХИМ способствует улучшению качества жизни пациентов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мексидол ФОРТЕ 250

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «19» июня 2020 г.
№ N029800

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мексидол ФОРТЕ 250, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Этилметилгидроксипиридина сукцинат, 250,00 мг

2.1 Общее описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

2.2 Качественный и количественный состав

Лактозы моногидрат, 195,00 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат применяется в лечебных и профилактических целях у взрослых

- последствия острых нарушений мозгового кровообращения, в т. ч. после транзиторных ишемических атак, в фазе субкомпенсации в качестве профилактических курсов
- легкая черепно-мозговая травма, последствия черепно-мозговых травм
- энцефалопатии различного генеза (дисциркуляторные, дисметаболические, посттравматические, смешанные)
- синдром вегетативной дистонии
- легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- тревожные расстройства при невротических и невротоподобных состояниях
- ишемическая болезнь сердца в составе комплексной терапии
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием невротоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств, постабстинентные расстройства
- состояния после острой интоксикации антипсихотическими средствами
- астенические состояния, а также для профилактики развития соматических заболеваний под воздействием экстремальных факторов и нагрузок
- воздействие экстремальных (стрессорных) факторов

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

По 250 мг 3 раза в сутки, внутрь. Максимальная разовая доза 250 мг (1 таблетка), максимальная суточная доза – 750 мг (3 таблетки)

Особые группы пациентов

Дети

У пациентов в возрасте до 18 лет прием препарата Мексидол ФОРТЕ 250 противопоказан

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы для пожилых пациентов не требуется

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с острой печеночной недостаточностью прием препарата Мексидол ФОРТЕ 250 противопоказан

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с острой почечной недостаточностью прием препарата Мексидол ФОРТЕ 250 противопоказан

Способ применения

Для приема внутрь.

Длительность лечения – 2-6 недель

Начальная доза – 250 мг (1 таблетка) 1-2 раза в сутки с постепенным повышением до терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза – 750 мг (3 таблетки)

Для купирования алкогольной абстиненции – 5-7 дней. Продолжительность курса терапии у больных ишемической болезнью сердца не менее 1,5 – 2 месяцев

Повторные курсы (по рекомендации врача), желателно проводить в весенне-осенние периоды

Особых мер предосторожности перед применением препарата или при обращении с ним не требуется

4.3 Противопоказания

- острые нарушения функции печени и почек
- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату

В связи с недостаточной изученностью действия препарата

- детский возраст
- беременность и период грудного вскармливания

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Степень ограничений определяется индивидуальной переносимостью препарата

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Мексидол ФОРТЕ 250 сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний. Усиливает действие бензодиазепиновых препаратов, антидепрессантов, анксиолитиков, противоэпилептических средств (карбамазепина) и противопаркинсонических средств (леводопа), нитратов. Уменьшает токсическое действие этанола

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении этилметилгидроксипиридина сукцината у беременных женщин отсутствуют. Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии прямых или вредных эффектов.

Препарат Мексидол ФОРТЕ 250 противопоказан при беременности

Кормление грудью

Сведения о проникновении этилметилгидроксипиридина сукцината (метаболитов) в грудное молоко человека отсутствуют

Препарат Мексидол ФОРТЕ 250 противопоказан в период грудного вскармливания

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии репродуктивной токсичности

Не применимо

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Мексидол ФОРТЕ 250 оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

4.8 Нежелательные реакции

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях РК

Возможно появление индивидуальных побочных реакций: диспептического или диспепсического характера, аллергических реакций.

4.9 Передозировка

Симптомы: сонливость, бессонница.

Лечение: в связи с низкой токсичностью препарата, передозировка маловероятна. Лечение, как правило, не требуется, – симптомы исчезают самостоятельно в течение суток. При выраженных проявлениях проводится поддерживающее и симптоматическое лечение

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа:

Нервная система. Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие. Препараты для лечения заболеваний нервной системы прочие.

Код АТХ: N07XX

5.1.1. Механизм действия

Механизм действия Мексидол ФОРТЕ 250 обусловлен его антиоксидантным, антигипоксантным и мембранопротекторным действием. Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, улучшает структуру и функцию мембраны клеток. Препарат модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной

организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Мексидол ФОРТЕ 250 повышает содержание в головном мозге дофамина. Вызывает усиление компенсаторной активности аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий.

5.1.2. Фармакодинамические эффекты

Мексидол ФОРТЕ 250 является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стресс-протекторным, ноотропным, противоэпилептическим и анксиолитическим действием. Относится к классу 3-оксипиридинов.

Повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при патологических состояниях (гипоксии и ишемии, нарушении мозгового кровообращения, интоксикации этанолом и антипсихотическими средствами).

В условиях критического снижения коронарного кровотока способствует сохранению структурно-функциональной организации мембран кардиомиоцитов, стимулирует активность мембранных ферментов – фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы. Поддерживает развивающуюся при острой ишемии активацию аэробного гликолиза и способствует в условиях гипоксии восстановлению митохондриальных окислительно-восстановительных процессов, увеличивает синтез АТФ и креатинфосфата. Обеспечивает целостность морфологических структур и физиологических функций ишемизированного миокарда. Улучшает клиническое течение инфаркта миокарда, повышает эффективность проводимой терапии, снижает частоту возникновения аритмий и нарушений внутрисердечной проводимости. Нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, повышает антиангинальную активность нитратов, улучшает реологические свойства крови, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности.

Уменьшает ферментативную токсемию и эндогенную интоксикацию при остром панкреатите.

5.1.3. Клиническая эффективность и безопасность

Улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), снижая вероятность развития гемолиза. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности.

Антистрессорное действие проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении циклов сон-бодрствование, нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических и морфологических изменений в различных структурах головного мозга.

Мексидол ФОРТЕ 250 обладает выраженным антиоксидантным действием при абстинентном синдроме. Он устраняет неврологические и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации, восстанавливает нарушения поведения, вегетативные функции, а также способен снимать когнитивные нарушения, вызванные длительным приемом этанола и его отменой. Под влиянием препарата усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты.

Мексидол ФОРТЕ 250 улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда. В условиях коронарной недостаточности увеличивает коллатеральное кровоснабжение ишемизированного миокарда, способствует сохранению целостности кардиомиоцитов и поддержанию их функциональной активности. Эффективно восстанавливает сократимость миокарда при обратимой сердечной дисфункции.

5.1.4. Дети

Не применимо

5.2 Фармакокинетические свойства

5.2.1. Абсорбция

Быстро всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация (C_{max}) при дозах 400-500 мг составляет 3,5-4,0 мкг/мл

5.2.2. Распределение

Быстро распределяется в органах и тканях. Среднее время удержания (MRT) препарата в организме при приеме внутрь – 4,9–5,2 ч

5.2.3. Биотрансформация

Метаболизируется в печени путем глюкуронконъюгирования. Идентифицировано 5 метаболитов: 3-оксипиридина фосфат – образуется в печени, при участии щелочной фосфатазы распадается на фосфорную кислоту и 3-оксипиридин; 2-й метаболит – фармакологически активный, образуется в больших количествах и обнаруживается в моче на 1-2 сут. после введения; 3-й – выводится в больших количествах с мочой; 4-й и 5-й – глюкуронконъюгаты

5.2.4. Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) при приеме внутрь – 2,0–2,6 ч. Быстро выводится с мочой в основном в виде метаболитов и в незначительном количестве – в неизменном виде. Наиболее интенсивно выводится в течение первых 4 ч после приема препарата. Показатели выведения с мочой неизменно-го препарата и метаболитов имеют индивидуальную вариабельность

5.2.5. Линейность (нелинейность)

Данные отсутствуют

5.2.6. Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Данные отсутствуют

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

(USP, EP, JP)

Повидон К-30

(USP, EP, JP)

Магния стеарат

(USP, EP)

Опадрай II розовый 33G40018:

гипромеллоза

титана диоксид

лактозы моногидрат

макрогол 4000

триацетин

краситель железа оксид красный

краситель железа оксид желтый

(Спецификация Colorcon)

6.2. Несовместимость

Мексидол ФОРТЕ 250 сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний

6.3 Срок годности

Срок годности – 3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С
Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата на казахском и русском языках в пачку картонную

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним
Особых мер предосторожности не требуется

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Страна

Россия

Наименование держателя регистрационного удостоверения

ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»

Юридический адрес:

115407, г. Москва, ул. Судостроительная, д. 41, этаж 1, пом.12

Тел./факс: +7 (495) 626-47-55

e-mail: pharsoft@pharsoft.ru

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителя направлять по адресу:

Страна

Республика Казахстан

Наименование представителя

Представительство ООО «Векторфарм» в Республике Казахстан

Юридический адрес

050009, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Шевченко, д. 165 Б, офис 821

Тел./факс: +7 (727) 349-59-88

E-mail: info-kz@vektorpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

PK-JC-5N®024588

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

-

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

-

Современные стратегии лечения приступа мигрени



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Г.Р. Табеева

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

Мигрень – частое неврологическое заболевание, характеризующееся тяжелыми приступами головной боли. Купирование приступов является универсальной стратегией, требующей в большинстве случаев использования специфических антимигренозных средств. В настоящее время триптаны являются препаратами первой линии у пациентов с умеренными и тяжелыми приступами. Их высокая эффективность позволяет купировать не только головную боль, но и другие сопровождающие симптомы тошноты, рвоты, фото- фонофобии и, таким образом, контролировать приступы мигрени.

Ключевые слова: мигрень, купирование приступов мигрени, триптаны

д.м.н., проф. Табеева Гюзьяль Рафкатовна <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Для корреспонденции: Табеева Гюзьяль Рафкатовна, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России. Адрес: 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1. Телефон: +7-916-990-31-01 e-mail: grtabeeva@gmail.com

Мигрень – хроническое неврологическое заболевание, которым страдает около 1 миллиарда человек во всем мире [1]. Распространенность мигрени в течение года составляет примерно 15% в общей популяции [1]. Согласно исследованию глобального бремени заболеваний 2016 г., мигрень является второй по значимости причиной дезадаптации и вызывает более значительные нарушения функциональной активности, чем все другие неврологические расстройства [2]. Женщины страдают мигренью в три раза чаще, чем мужчины. Максимальная распространенность мигрени наблюдается в возрасте от 35 до 39 лет и около 75% пациентов сообщают о дебюте заболевания в возрасте до 35 лет [1]. Мигрень также широко распространена в детской популяции, распространенность ее среди детей школьного возраста составляет около 7% [1]. Бремя мигрени как хронического заболевания связано не только с тяжестью приступов, но и в значительной степени определяется ее влиянием на трудоспособность, социальную активность и семейные взаимоотношения [3].

Основным принципом диагностики мигрени является клинический подход, основывающийся на критериях диагностики Международной классификации головных болей (МКГБ-3) 2018 г. [4], которые включают типичные проявления приступа мигрени. Наиболее часто пациенты описывают боль как одностороннюю 60%, пульсирующую 50%, которая усиливается при физической активности или движении головой (90%) [4]. Интенсивность боли во время приступов у большинства пациентов умеренная или высокая. Среднее время достижения пика интенсивности составляет 1 час, а средняя продолжительность – 24 часа [5]. Продолжительность мигренозной головной боли может колебаться от 4 до 72 часов у взрослых и от 2 до 48 часов у детей. Приступы мигрени, как правило, сопровождаются множеством неболевых проявлений. Наиболее часто пациенты жалуются на непереносимость яркого света (фотофобия) 94%, звуков (фонофобия) 91% и головокружение (72%), а также анорексию и тошноту, которые встречаются более чем у по-

ловины пациентов [4], примерно у трети пациентов во время приступов наблюдается рвота [6]. Более чем у 20% пациентов развиваются симптомы ауры – преходящих неврологических расстройств (чаще зрительных), которые в большинстве случаев предшествуют появлению головной боли. Более 70% пациентов испытывают симптомы аллодинии – болевой реакции при воздействии неболевых раздражителей, что является клиническим маркером хронификации заболевания и часто сопряжено с неэффективностью средств для купирования головной боли [7].

Фармакологическое лечение мигрени можно разделить на две категории: купирование приступов и профилактическое (превентивное) лечение. Важно понимание различий этих подходов, поскольку их принципы и используемые лекарственные средства (ЛС) принципиально различаются. Профилактическое лечение назначается при наличии показаний и в целом применяется примерно в 38% случаев, тогда как рекомендации по купированию приступов должны быть

даны каждому пациенту с установленным диагнозом мигрени [8].

Несмотря на наличие клинических рекомендаций и руководств по ведению пациентов, лечение мигрени в целом остается неоптимальным. С одной стороны, это связано с низкой обращаемостью пациентов с мигренью за медицинской помощью, например, среди пациентов с хронической мигренью только 41% обращаются к врачу и только 25% из них получают точный диагноз [9]. Даже среди тех, кому поставлен диагноз мигрени, более чем 50% пациентов не назначается адекватное профилактическое лечение и купирование приступов [10].

Фармакологические средства для купирования приступа мигрени

Цель купирования приступа мигрени – уменьшение интенсивности, длительности боли и сопровождающих симптомов (тошнота, рвота, фоно- и фотофобия и др.) и нормализация общего состояния пациента. Полное купирование головной боли и отсутствие ее рецидива в приступе мигрени является основной целью применения симптоматических средств. Достижение этой цели обеспечивает быстрый возврат к полноценному функционированию пациента. Эффективный контроль приступов может также поддерживать устойчивый паттерн стабильного течения мигрени, поскольку высокая частота приступов и, соответственно, частое потребление анальгетиков является фактором риска хронификации заболевания [11]. Так, в исследовании AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention study) проспективно наблюдали 5680 пациентов с эпизодической мигренью, среди которых у 3,1% наблюдалось прогрессирование заболевания [12]. При этом у лиц, у которых отмечалась высокая эффективность купирования приступов, развитие хронической мигрени наблюдалось лишь у 1,9% пациентов, тогда как при низкой эффективности хронификация заболевания отмечалась в 6,8% случаев [12].

Для облегчения приступов мигрени следует использовать как фармакологические, так и нефармакологические стратегии. Мигренозные атаки, как правило, протекают легче, если пациент может пребывать в постели в темном, бесшумном помещении. Следует рекомендовать пациенту потребление достаточного количества жидкости и как можно раньше при первых симптомах боли принять ЛС. Выбор фармакологического средства для эффективного купирования головной боли при мигрени является непростой задачей и определяется индивидуальным профилем приступов.

В настоящее время для купирования приступов мигрени используют препараты нескольких фармакологических групп. Препараты с неспецифическим механизмом действия включают простые и комбинированные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Препараты со специфическим механизмом действия в свою очередь включают два класса: неселективные агонисты 5-НТ₁ рецепторов (эрготамин, дигидроэрготамин) и селективные агонисты 5-НТ_{1B/1D} рецепторов (триптаны) (табл. 1). Этот класс ЛС в последние годы расширился за счет появления двух новых фармакологических классов препаратов [13]. За последние два десятилетия попытки воздействия на нейрогенные механизмы мигрени без значимого влияния на сосудистые реакции привели к созданию двух новых представителей симптоматических ЛС: антагонистов рецепторов пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) (гепанты), и агонисты рецепторов 5-НТ_{1 F} (дитапы), которые продемонстрировали свою эффективность в купировании приступов мигрени [14]. Однако к настоящему времени данные их клинической эффективностью лимитированы и требуется дальнейший анализ их профиля безопасности.

Сопоставление эффективности различных классов abortивных средств показывает несомненное преимущество триптанов над остальными классами. Так, если в целом приемом анальгетиков удов-

летворены 9-10% пациентов, НПВП – 25-27%, эрготамины – 31-39%, то триптанами – 62-66% [15]. Несмотря на общее признание лидерства триптанов над остальными классами антимигренозных средств, практический опыт показывает необоснованное предпочтение в пользу безрецептурных анальгетиков как простых, так и комбинированных, чья антимигренозная активность существенно ниже. Так, в международном исследовании MAZE, включающем 5553 пациентов с мигренью в разных странах (Франция, Германия, Италия, Великобритания, США), показано, что среди препаратов, которые используют пациенты, 22-54% составляют простые анальгетики и во всех странах наблюдается недостаточное использование триптанов (3-13%) [16].

Триптаны принадлежат к классу селективных агонистов 5-НТ_{1B/1D} рецепторов, которые не обладают (или обладают слабым) аффинитетом к другим классам серотониновых рецепторов. Эти средства имеют преимущество над всеми остальными симптоматическими средствами лечения мигрени, поскольку их создание основывалось на знании специфических механизмов мигренозной боли. Они синтезировались исключительно с этой целью и, соответственно, носят название специфических антимигренозных средств [17].

Суматриптан является селективным агонистом 5-НТ₁ рецепторов и в отличие от других дериватов триптамина не взаимодействует с 5-НТ₂-5-НТ₇ типами рецепторов и более того, внутри класса 5-НТ₁ он активен в отношении только 1B/1D подтипов. Суматриптан сужает расширенные интракраниальные сосуды так же, как серотонин, при этом он не сужает кровеносные сосуды нижних конечностей, кишечника и сердца и это связано с тем, что последние содержат преимущественно 5-НТ₂, но не 5-НТ₁ рецепторы [18]. Его клиническую эффективность связывают не только со способностью сужать расширенные краниальные сосуды, но и/или блокировать высвобождение кальцитонина CGRP и субстанции P (SP) из тригеминальных

окончаний в стенках церебральных сосудов [18]. Блокада высвобождения CGRP и SP из тригеминоvascularных афферентов предотвращает активацию вазодилатации и блокирует развитие боли. Экспериментальные исследования подтвердили участие в этих эффектах 5-HT_{1B} рецепторов гладкомышечных элементов, которые обуславливают вазоконстрикторное действие, и пресинаптических 5-HT_{1D} рецепторов и, возможно, 5-HT_{1F} рецепторов тригеминоvascularных афферентов, которые блокируют развитие нейrogenного воспаления. У человека эти подтипы 5-HT₁ рецепторов присутствуют в стволовых структурах, осуществляющих центральную болевую трансмиссию, а также в различных отделах коры головного мозга [18]. В экспериментальных исследованиях на животных моделях продемонстрировано, что введение суматриптана крысам сопровождается снижением синтеза серотонина в дорзальном ядре шва варолиева моста и некоторых других структурах ЦНС, в том числе в гипоталамусе, таламусе, церебральной коре. Хроническое применение суматриптана сопровождается увеличением синтеза серотонина в различных областях мозга, но без существенного влияния на этот процесс в дорзальном ядре шва. Эти наблюдения могут объяснять эффекты десенситизации 5-HT₁ рецепторов, что приводит к нарушению механизма обратной связи и контроля синтеза серотонина при формировании медикаментозно-индуцированной головной боли [18].

Многие триптаны обладают эффектом ингибции активности тригеминальной системы, что может быть связано с активацией нисходящих систем, модулирующих боль в околводопроводном сером веществе. Центральные эффекты суматриптана показаны и в других экспериментальных работах. Так, R. Burstein с соавт. [19] в экспериментах с моделированием нейrogenного воспаления и центральной сенситизации с помощью аппликаций «воспалительного коктейля», содержащего гистамин, серотонин, брадикин и простагландин E₂, на

Таблица 1. Фармакологические средства для купирования мигрени

| Классы лекарственных средств | Эффективные дозы | |
|------------------------------|---|---|
| Неспецифические средства | Простые анальгетики | Парацетамол 1000 мг |
| | Комбинированные анальгетики | Парацетамол 250 мг\ацетилсалициловая кислота 250 мг\кофеин 65 мг Суматриптан 85 мг\напроксен 500 мг |
| | НПВП | Ацетилсалициловая кислота 325 мг Ибупрофен 400 мг Диклофенак 50 мг Напроксен 550 мг |
| Специфические средства | Неселективные агонисты 5-HT ₁ рецепторов | Эрготамин Дигидроэрготамин |
| | Селективные агонисты 5-HT ₁ рецепторов | Суматриптан 50, 100 мг Элетриптан 40, 80 мг Золмитриптан 2.5, 5 мг Наратриптан 2.5 мг Ризатриптан 10 мг |
| | Антагонисты CGRP | Уброгепант 50 мг Римегепант 75 мг |
| | Агонисты 5-HT _{1F} рецепторов | Ласмидитан 100 мг |
| Вспомогательные средства | Антиэметики | Хлорпромазин 25 мг Метоклопрамид 10 мг Прохлорперазин 10 мг Прометазин 25 мг |

твердую мозговую оболочку крыс показали повышение чувствительности тригеминального ганглия к механическим стимулам. Раннее применение суматриптана эффективно блокировало развитие всех компонентов центральной сенситизации, а более позднее применение его имело ограниченный эффект. Подобная временная закономерность эффектов свойственна всем триптанам и определяет необходимость их приема в самом начале приступа мигрени.

Общие принципы купирования приступов мигрени

Использование фармакологических средств для облегчения головной боли является универсальной стратегией для пациентов с мигренью. Более 90% пациентов используют одно или несколько средств для купирования приступов [20]. Несмотря на большой арсенал средств, выбор препарата для эффективного обезболивания является сложной

задачей. Учитывая клиническое разнообразие мигрени в целом, а также выраженный внутрииндивидуальный полиморфизм приступов, оптимальным является стратифицированный подход, основанный на ранжировании тяжести приступов [21]. Клинические наблюдения показывают, что использование ступенчатого подхода, когда пациент пробует сначала простые и комбинированные анальгетики, НПВП, а при их неэффективности переходит к использованию специфических средств, является неоправданным, поскольку это ведет к затяжному течению атак и повышает стоимость лечения в целом.

С этой точки зрения оптимальным считается при легких приступах использовать простые анальгетики и НПВП, а при умеренных и тяжелых приступах сразу применять триптаны [9]. Стратифицированный подход предполагает также использование разных стратегий у пациента с наличием разных по тяжести приступов. В этих случаях пациенту

должны быть даны рекомендации по купированию как тяжелых, так и легких приступов. Использование разных подходов позволит снизить потребление анальгетиков и, соответственно, риск формирования лекарственно-индуцированной головной боли. Следует также отметить, что на момент обращения к врачу пациенты, как правило, имеют опыт самостоятельного лечения и применения простых и комбинированных анальгетиков, а также НПВП. Поэтому для пациентов, обращающихся к терапевту или неврологу, неизбежно потребуются стратифицированный подход. При формулировке рекомендации по купированию приступов следует учитывать также некоторые принципы, использование которых в совокупности обеспечивает оптимальный контроль приступов мигрени (табл. 2).

Эффективность триптанов в лечении приступов мигрени

Триптаны (агонисты рецепторов 5-НТ1В/1D) считаются препаратами первой линии для лечения приступов мигрени от умеренной до тяжелой степени [22]. Триптаны специфически нацелены на подтипы рецепторов 5-НТ1В и 5-НТ1D (некоторые триптаны также обладают сродством к подтипу рецепторов 5-НТ1F) [23]. Триптаны были специально разработаны для симптоматического лечения мигрени [24]. На основании анализа клинических исследований Evidence Assessment of Acute Treatment for Migraine [10] все триптаны рассматриваются как ЛС, имеющие доказательства эффективности уровня А, то же относится и к комбинации суматриптан/напроксен [25]. Суматриптан – наиболее изученный представитель этого класса [23] и единственный триптан, имеющий все лекарственные формы применения, включая форму для подкожных инъекций. Все триптаны имеют благоприятный спектр переносимости. К класс-специфическим побочным эффектам относят утомляемость, головокружение, дискомфорт в груди, сонливость и тошноту [23]. Хотя частота серьезных сердечно-сосудистых событий при приеме

Таблица 2. Общие принципы лечения приступа мигрени

| Принципы | Практическое использование |
|--|---|
| Применение ЛС в самом начале приступа | Все препараты для купирования приступов мигрени, включая триптаны, как правило, более эффективны, если их принимать на ранней стадии приступа, по сравнению с приемом на стадии развернутого приступа с развитием центральной сенситизации и аллодинии |
| Эффективность любого средства непредсказуема | Пациенту необходимо предоставить информацию о разных стратегиях и при низкой эффективности одного средства переключиться на другое |
| Стратификация приступов по тяжести | Для оптимального выбора средства необходимо ранжировать приступы по тяжести, т. е. степени влияния на функциональную активность. У одного и того же пациента возможно использование разных стратегий в разных приступах |
| Купирование сопровождающих приступ симптомов [тошнота, рвота, фото-, фонофобия] | Триптаны эффективны в купировании сопровождающих симптомов. При быстром развитии тошноты можно использовать разные формы анальгетических препаратов (свечи, диспергируемые таблетки, парентеральное введение) |
| Использование комбинированных стратегий | При необходимости можно комбинировать два или более симптоматических средства. Оптимальными являются комбинации триптана с НПВП (напр., суматриптан + напроксен) триптана с антиэметиком (напр, суматриптан + метоклопрамид) или трех классов лекарственных средств. У подавляющего большинства пациентов комбинированные стратегии повышают уровень анальгезии |
| Предотвращение риска злоупотребления симптоматическими лекарственными средствами | Следует ограничивать использование простых и комбинированных анальгетиков, НПВП (не более 15 доз в месяц), триптанов и эрготаминсодержащих препаратов (не более 10 доз в месяц) из-за риска формирования лекарственно-индуцированной головной боли |
| Опиаты и комбинированные анальгетики, содержащие опиаты, не следует использовать для рутинного лечения мигрени | Опиоидные анальгетики не обладают более высокой эффективностью по сравнению с традиционными антимигренозными средствами, но как правило, их прием сопряжен с высоким риском формирования лекарственно-индуцированной головной боли |

триптанов очень низка, они противопоказаны людям с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями [22].

Суматриптан является первым представителем класса триптанов, который появился на рынке в начале 1990-х годов. Одновременно он является наиболее изученным в клинической практике ЛС и рассматривается как «золотой стандарт», с которым сравнивают триптаны II поколения. Суматриптан быстро

всасывается перорально, его биодоступность составляет 14%, а период полураспада составляет около 2 часов. Позже были введены шесть других триптанов: золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан и фроватриптан, которые имеют более высокую биодоступность при пероральном приеме, более длительный период полувыведения из плазмы, активные метаболиты, более высокую липофильность, а также большую

активность и сродство к рецепторам 5-HT_{1B/1D} [26]. Триптаны однородны по механизму действия [27]. Поэтому считалось, что различия в их фармакокинетике могут вызывать различную эффективность, частоту рецидивов головной боли в приступе и разное постоянство ответа, и поэтому эти характеристики могут позволить выбрать наиболее подходящий триптан для каждого пациента. Однако оказалось, что различия в эффективности пероральных триптанов при мигрени незначительны [26, 28]. В частности, максимальный ответ после перорального приема, измеряемый как уменьшение боли через 2 часа, составляет примерно 70% в клинических испытаниях [29] и до 40% приступов не реагируют на конкретный препарат [30]. Более того, менее 2/3 пациентов реагируют на триптан в трех последовательных приступах [31]. Рецидив головной боли в приступе – обычное явление. В клинических исследованиях триптанов частота рецидивов колеблется от 7 до 57% [32], а при полном купировании возврат головной боли наблюдается в 24% приступов [33]. Между тем есть заметные различия в индивидуальной реакции пациента на пероральный прием триптанов [34, 35], однако на сегодняшний день не выявлено клинических различий между отдельными представителями [36] и не идентифицировано маркеров предикции клинических эффектов для конкретного пациента [31].

В Кокрейновском обзоре 61 исследования эффективности и безопасности перорального суматриптана в дозах 50 мг и 100 мг в купировании приступов мигрени [25] проведен сравнительный анализ с плацебо, НПВП и другими триптанами. Суматриптан оказался эффективнее плацебо по всем анализируемым параметрам. Для суматриптана в дозе 50 мг по сравнению с плацебо показатель NNT (количество пациентов, которым необходимо назначить данное лечение для достижения облегчения боли у одного) по показателям полного обезболивания и облегчения головной боли через 1 и 2 часа, соответственно, составил 6,1, 7,5 и 4,0. Для сума-

триптана в дозе 100 мг по сравнению с плацебо показатель NNT составил 4,7, 6,8, 3,5, 6,5 и 5,2, соответственно. Раннее лечение во время фазы умеренной боли дало значительно лучшие показатели NNT для отсутствия боли через два часа и устойчивости эффекта в течение 24 часов. Облегчение сопутствующих симптомов, включая тошноту, светобоязнь и фонофобию, было более выраженным при приеме суматриптана, чем при приеме плацебо, а использование средств дополнительного обезболивания было достоверно меньше [25]. Суматриптан также сравнивали напрямую с рядом активных препаратов, включая другие триптаны, парацетамол, ацетилсалициловую кислоту, НПВП и комбинированные эрготамин-содержащие препараты. Авторы пришли к заключению, что пероральный суматриптан высокоэффективен в качестве симптоматического лечения приступов мигрени (облегчение боли, сопровождающих симптомов тошноты, фото-, фонофобии и восстановление функциональной активности).

30-летний опыт использования суматриптана в клинической практике, основанный на большом числе масштабных клинических исследований, позволяет расценивать его как эффективное и безопасное средство первой линии для купирования приступов мигрени. В целом применение суматриптана при мигрени позволяет эффективно купировать две из трех мигренозных атак, что объясняет высокую частоту использования этого ЛС пациентами [37].

На базе двух клинических центров (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, СПб ГМУ им. И.П. Павлова) было проведено исследование особенностей применения препарата сумамигрен (суматриптан) для купирования приступов мигрени в трех мигренозных приступах у 30 пациентов (90 приступов), средний возраст которых был 39,4±10,5 лет [38,39]. В исследуемой группе пациентов достоверное уменьшение головной боли и сопутствующих симптомов (тошнота, фотофобия, фонофобия) отмечалось уже через час после приема препарата

сумамигрен. Так, головная боль уменьшалась от 7,1±1,7 балла до 4,9±2,1 балла, тошнота – от 5,4±2,7 до 3,7±2,1, фотофобия – от 5,7±2,3 балла до 3,7±1,7 балла, фонофобия – от 5,3±2,3 до 3,4±2,2 балла [$p<0.05$]. Интенсивность головной боли с сопутствующей симптоматикой также достоверно снижалась через 2 и 6 часов после приема сумамигрена: через 2 часа интенсивность цефалгии составила 2,7±1,3 балла, а через шесть часов 1,3±1,4 балла (рис. 1).

У большинства пациентов (16 человек, 53,3%) препарат был эффективен в двух приступах из трех, у 26,7% – во всех трех приступах, у 13,3% – не был эффективен ни в одном из приступов, у 6,7% – в одном приступе из трех. Проводился сравнительный анализ подгрупп, в которых сумамигрен был эффективен в трех приступах и неэффективен. Выявлено, что пациенты, для которых сумамигрен оказался эффективным, характеризовались меньшей скоростью нарастания интенсивности головной боли (160,0±83,4 минут) по сравнению с пациентами, для которых сумамигрен оказался неэффективен (27,5±12,6 минут) ($p<0,05$). При раннем назначении сумамигрена отмечался достоверно меньший процент возврата головной боли. Так, если в целом по группе возврат головной боли отмечался в 13,3% случаев, то при раннем назначении триптана этот показатель составил 7,8%, а при позднем – 20,5%. Головные боли при возврате приступа характеризовались меньшей интенсивностью, чем в основном приступе (5,2±1,6 баллов ВАШ), а также реже сопровождались сопутствующими симптомами.

В проспективном исследовании [38, 39] с использованием дневников головной боли проведено сравнение клинических проявлений, степени нарушения трудоспособности и эффективности купирующей терапии сумамигреном при менструальных и немесменструальных приступах мигрени у 27 женщин в возрасте 35±1,7 лет с установленным диагнозом «менструально-ассоциированная мигрень» [4]. Пациентки использовали препарат сумамигрен для купирования от 2 до 4 мигренозных

приступов (как менструальных, так и немнеструальных). Таким образом, всего у 27 женщин было проанализировано 90 приступов (38 менструальных и 52 немнеструальных). В начале исследования пациентки заполняли опросники HALT (оценка степени нетрудоспособности, связанной с головной болью), НПТ-6 (оценка влияния головной боли на жизнь) и MVQ («мигрень-специфический» опросник качества жизни).

Сравнение эффективности купирования сумамигреном менструальных и немнеструальных приступов мигрени показало сопоставимый эффект препарата. Однако через 2 ч после приема препарата облегчение и купирование боли достоверно чаще отмечалось при менструальных приступах (84%), чем при немнеструальных (65%) ($p < 0,05$). Купирование фонофобии через 2 ч также достоверно чаще отмечалось при менструальных приступах (62%), чем при немнеструальных (37%) ($p < 0,05$). Купирование фотофобии через 2 ч отмечалось чаще при менструальных приступах (71%), чем при немнеструальных (43%) (рис. 2).

Через 2 ч после приема сумамигрена трудоспособность улучшалась и полностью восстанавливалась чаще при менструальных приступах (68%), чем при немнеструальных (52%), однако эти различия не достигали степени статистической достоверности ($p = 0,08$). Через 24 ч после приема сумамигрена трудоспособность улучшалась и полностью восстанавливалась чаще при немнеструальных приступах (91%), чем при менструальных (79%).

В целом исследование продемонстрировало, что эффект сумамигрена был сопоставим при обоих типах приступов с некоторым преобладанием этих эффектов в группе пациенток с менструальной мигренью. Таким образом, учитывая, что сумамигрэн быстро и эффективно купирует не только мигренозную головную боль, но и сопутствующие симптомы (тошноту, рвоту, фотофобию, фонофобию), а также обладает высокой эффективностью при разных типах приступов, при разных темпах нарастания боли и со-

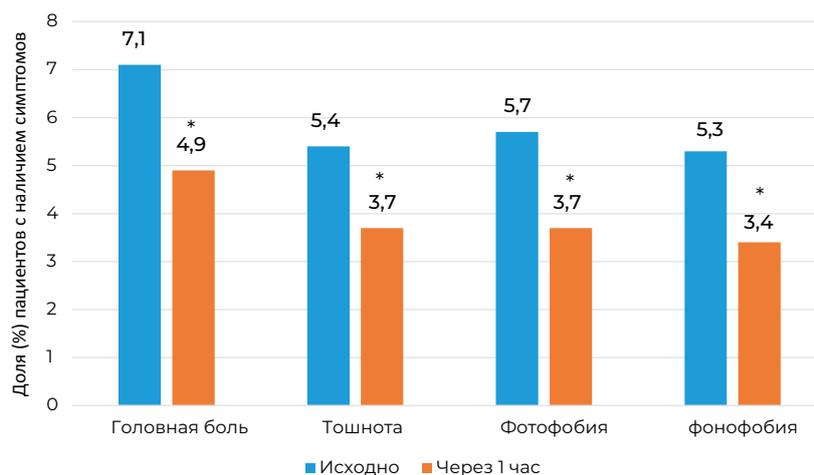


Рисунок 1. Динамика боли и сопровождающих симптомов через 1 час после приема сумамигрена

Примечание: достоверное различия параметров * $p < 0,05$

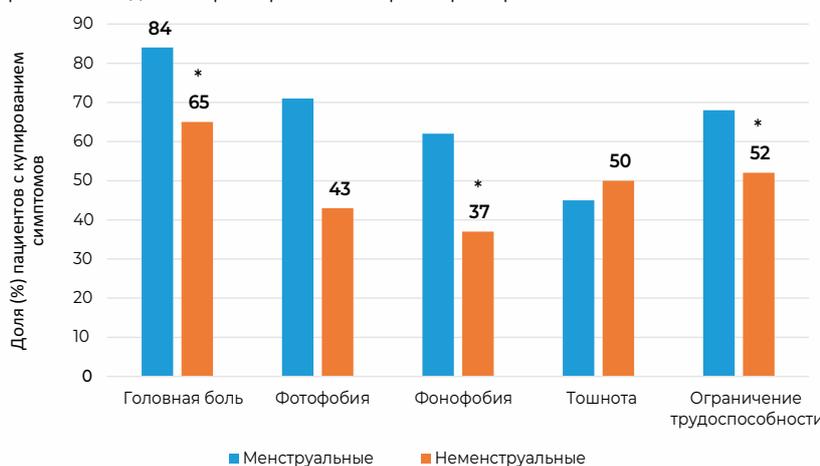


Рисунок 2. Эффективность сумамигрена при менструальных и немнеструальных приступах мигрени через 2 часа после приема препарата

Примечание: достоверность различий показателей купирования в менструальных и немнеструальных приступах мигрени * $p < 0,05$.

путствующих симптомов, он может быть рекомендован самому широкому кругу пациентов с мигренью.

Заключение

Мигрень частое хроническое заболевание, характеризующееся высоким уровнем дезадаптации пациентов. Тяжесть и продолжительность приступов обуславливает практически обязательное использование пациентами средств для купирования приступов головной боли. Несмотря на широкий арсенал симптоматических средств, выбор конкретного препарата является сложной задачей. Фармакологическое лечение приступов мигрени предусматривает возможность использования как неспецифических, так и специ-

фических препаратов. К последним относят класс триптанов, которые к настоящему времени продемонстрировали высокую эффективность в облегчении боли и основных сопровождающих симптомов, что позволило включить их в клинические рекомендации по мигрени в качестве приоритетных средств [40]. Суматриптан является «золотым стандартом» купирования мигренозных атак, опыт применения которого насчитывает более 30 лет. Высокий уровень эффективности и безопасности суматриптана, длительный опыт применения в клинической практике обосновывает предпочтение пациентов в выборе средства для эффективного контроля приступов мигрени.

Список литературы:

1. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 954–76.
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1211–59.
3. Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life. *J Headache Pain*. 2019 Apr 25;20[1]:41.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society [IHS]. The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
5. Kelman L. Pain characteristics of the acute migraine attack. *Headache* 2006; 46: 942–53.
6. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018 Mar 31;391[10127]:1315–1330.
7. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology* 2008; 70: 1525–33.
8. Becker WJ. Acute Migraine Treatment. *Continuum [Minneapolis, Minn.]*. 2015 Aug;21[4 Headache]:953–72.
9. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 2015; 55 [suppl 2]: 103–22.
10. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015; 55: 3–20.
11. Tepper SJ. Acute Treatment of Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37[4]:727–742.
12. Serrano D, Buse DC, Manack Adams A, et al. Acute treatment optimization in episodic and chronic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention [AMPP] Study. *Headache* 2015;55[4]:502–18.
13. Cooper W, Doty EG, Hochstetler H, Hake A, Martin V. The current state of acute treatment for migraine in adults in the United States. *Postgrad Med*. 2020 Sep;132[7]:581–589.
14. Goadsby PJ. Primary headache disorders: five new things. *Neurol Clin Pract*. 2019;9[3]:233–240.
15. Pascual J, Munoz R, Leira R. An open-label preference study with sumatriptan 50 mg and zolmitriptan 2.5 mg in 100 migraine patients *Cephalalgia* 2001;21:680–4.
16. MacGregor EA., Brandes J., Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: The global migraine and zolmitriptan evaluation survey. *Headache* 2003; 43:19–26.
17. Табеева Г.Р. Специфическое лечение мигрени: история одного триптана. *Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2007, №5, с. 75–78.
18. Saxena PR., Tfelt-Hansen P. Triptans, 5-HT_{1B/1D} receptor agonists in the acute treatment of migraines. In *The Headaches*. Olesen J., Goadsby PJ., Ramadan NM eds. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins., 2005;469–503.
19. Burstein R., Collins B., Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004;55:19–26.
20. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care [2nd edition]: on behalf of the European Headache Federation and Lifting the Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain* 2019; 20: 57. 2018; 38: 1–211.
21. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383[19]:1866–1876. doi: 10.1056/NEJMr1915327. PMID: 33211930.
22. American Headache Society. The American headache society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019;59[1]:1–18
23. Mayans L, Walling A. Acute migraine headache: treatment strategies. *Am Fam Physician*. 2018;97[4]:243–251.
24. Maccone AE, Perloff MD. Triptans and migraine: advances in use, administration, formulation, and development. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Mar;18[4]:387–397.
25. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan [oral route of administration] for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD008615.
26. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000;60:1259–128.
27. Saxena PR, Ferrari MD. 5-HT₁-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:200–204.
28. Ferrari MD, Goadsby PJ, Lipton RB, Dodick DW, Cutrer FM, McCrory D, Williams P. The use of multiattribute decision models in evaluating triptan treatment options in migraine. *J Neurol* 2005;252:1026–1032.
29. Pascual J, Mateos V, Roig C, Sanchez-Del-Rio M, Jimenez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache* 2007;47:1152–1168.
30. Diener HC, Limmroth V. Advances in pharmacological treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:1831–1845.
31. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans [serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists] in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668–1775.
32. Aurora SK, Dempsey J. Headache recurrence and treatment. *Curr Treat Options Neurol* 2002;4:335–342.
33. Sheftell F, Almas M, Weeks R, Mathew NT, Pitman V, Lipton RB. Quantifying the return of headache in triptan-treated migraineurs: an observational study. *Cephalalgia* 2010;30:838–846.
34. Dahlof C, Jones M, Davis K et al. A comparison of preference for and efficacy of tablet formulations of sumatriptan [50 mg and 100 mg], naratriptan [2.5 mg], rizatriptan [10 mg] and zolmitriptan 2.5 mg] in the acute treatment of migraine. *J Headache Pain* 2004;5:115–122.
35. Ferrari MD, Spaccapelo L, Sternieri E. Pharmacoeconomics of triptans in a headache centre. *Cephalalgia* 2010;30:847–854 17.
36. Dodick DW, Silberstein S, Dahlof CG. Is there a preferred triptan? *Headache* 2002;42:1–7.
37. Salonen R., Ashford EA., Hassani H. The S2BMII Study Group. Patients preference for oral sumatriptan 25, 50 or 100 mg in the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, crossover study. *Int J Clin Pract* 1999;suppl105:16–24.
38. Табеева Г.Р. Анализ стратегий лечения приступа мигрени. *Справочник поликлинического врача* 2014;2:34–38.
39. Табеева Г.Р., Азимов Ю.Э. Эффективность сумамигрена при его назначении в раннем и позднем периодах мигренозного приступа. *Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2007, №8, с. 29–33.
40. Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12[4]:4–14.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сумамигрен

Торговое наименование
Сумамигрен

Международное непатентованное название
Суматриптан

Лекарственная форма, дозировка
Таблетки, покрытые оболочкой 50 мг, 100 мг

Показания к применению

Купирование приступов мигрени с аурой или без нее. Сумамигрен следует использовать только в том случае, если диагноз мигрени не вызывает сомнения.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к суматриптану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Дополнительные сведения»
- ишемическая болезнь сердца (стенокардия, стенокардия Принцметала, состоящая после перенесенного инфаркта) и другие заболевания сердечно-сосудистой системы
- нарушение мозгового кровообращения (мозговой инсульт, транзиторная ишемия мозга)
- нарушения периферического кровообращения
- неконтролируемая гипертензия, артериальная гипертензия умеренной и тяжелой степени
- одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (Сумамигрен возможно применять по истечении 14 дней после лечения ингибиторами моноаминоксидазы)
- одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими эрготамин или его производные, как например, дигидроэрготамин и метисергид, или другими лекарственными средствами из группы агонистов рецепторов 5-HT₁ (Сумамигрен возможно применять по истечении 24 часов после лечения препаратами, содержащими эрготамин или его производными)
- тяжелая печеночная недостаточность
- эпилепсия
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации
- возраст старше 65 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

Сумамигрен не показан для применения у пациентов с гемиплегической, базилярной и офтальмоплегической мигренью. До начала терапии суматриптаном у пациентов с атипичными проявлениями и у пациентов с ранее не установленным диагнозом, требующим назначения суматриптана, необходимо исключить другие потенциально опасные неврологические состояния (например, ОНМК, ТИА).

Прием суматриптана может вызывать преходящие симптомы, включая боль и стеснение в грудной клетке, которые могут быть интенсивными и распространяться на область шеи. Если есть подозрение, что эти симптомы являются проявлением ишемической болезни сердца, следует отменить суматриптан и провести соответствующее обследование.

Пациентам с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, включая заядлых курильщиков или пациентов, получающих никотин-заместительную терапию, не следует назначать суматриптан без предварительного обследования сердечно-сосудистой системы. Особое внимание следует уделить женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 40 лет, имеющим эти факторы риска. Однако такое обследование может не выявить всех пациентов с заболеваниями сердца, поэтому в очень редких случаях у пациентов с ранее не диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями развивались тяжелые поражения сердца.

Суматриптан следует назначать с осторожностью пациентам с легкой контролируемой артериальной гипертензией, потому что у небольшой части пациентов он вызывает транзиторное повышение артериального давления и периферического сосудистого сопротивления.

Поступали редкие пострегистрационные сообщения о развитии у пациентов серотонинового синдрома (включая нарушения сознания, вегетативные расстройства и нервно-мышечные нарушения) после совместного приема селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) и суматриптана. Сообщалось о серотониновом синдроме после одновременного применения триптанов и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). Если одновременно назначение суматриптана и СИОЗС/ИОЗСН клинически необходимо, рекомендовано соответствующее наблюдение за состоянием пациента.

Суматриптан следует назначать с осторожностью пациентам с заболеваниями, которые могут существенно влиять на абсорбцию, метаболизм или экскрецию лекарственных средств, например, при нарушении функции печени (класса А или В по классификации Чайлда-Пью) или почек. Пациентам с нарушением функции печени суматриптан следует назначать в дозе 50 мг.

У пациентов с эпилепсией в анамнезе или при наличии других факторов риска, которые снижают судорожный порог, суматриптан следует использовать с осторожностью, поскольку были сообщения о развитии судорожных приступов при его приеме.

У пациентов с гиперчувствительностью к сульфаниламидам в анамнезе после приема суматриптана может развиваться аллергическая реакция. Реакции могут варьировать от кожной гиперчувствительности до анафилаксии. Научные данные о перекрестной чувствительности ограничены, однако следует проявлять осторожность при назначении суматриптана этим пациентам.

Вероятность нежелательных эффектов возрастает при совместном применении триптанов и растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Длительное использование любого анальгетика при головных болях может сделать их более выраженными. В такой ситуации или при подозрении на нее, следует обратиться за медицинской помощью и прекратить лечение. Головную боль, связанную с избыточным употреблением средств для купирования приступов (абузусная головная боль), следует заподозрить у пациентов с частыми или ежедневными головными болями, которые возникают несмотря на регулярное использование этих лекарственных средств, или вследствие этого.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Лекарственное средство не следует принимать с:

- препаратами, содержащими эрготамин и его производными (например, дигидроэрготамин или метисергид)
- ингибиторами моноаминоксидазы, которые снижают клиренс суматриптана (смотри: «Противопоказания»)
- селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, например: флуоксетином, флувоксамином, пароксетином, сертралином (могут отмечаться слабость, повышенная возбудимость, отсутствие координации)
- травой зверобой – возможно усиление серотонинергических эффектов.

Если одновременное применение этих лекарственных средств необходимо, пациент должен оставаться под врачебным контролем.

Специальные предупреждения

Суматриптан противопоказан во время беременности. После подкожного введения суматриптан проникал в грудное молоко. Чтобы минимизировать действие на ребенка, следует воздержаться от кормления грудью в течение 12 часов после приема препарата; грудное молоко, выделившееся за это время, следует выпить.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Взрослые

Сумамигрен показан для периодического неотложного лечения мигрени. Его не следует применять с целью профилактики. Не следует превышать рекомендуемую дозу препарата Сумамигрен.

Следует принимать препарат Сумамигрен как можно раньше после начала приступа мигрени, однако он одинаково эффективен на любой стадии приступа.

Рекомендуемая доза препарата Сумамигрен для перорального применения – 1 таблетка по 50 мг. Некоторым пациентам может потребоваться 100 мг.

Если пациент почувствовал улучшение после приема первой дозы, но затем симптомы возобновились, он может принять вторую дозу, при условии, что между их приемами прошло не менее 2 часов. Не следует принимать более 300 мг в течение 24 часов.

Если после приема рекомендованной дозы препарата Сумамигрен улучшения не наступило, пациент не должен принимать вторую дозу для купирования этого же приступа. В этих случаях для купирования приступа можно применять парацетамол, ацетилсалициловую кислоту или нестероидные противовоспалительные препараты. Однако Сумамигрен можно применять для купирования последующих приступов. Сумамигрен рекомендован в качестве монотерапии для купирования мигренозного приступа, его не следует назначать одновременно с эрготамином или его производными (включая метисергид).

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Сумамигрен у детей в возрасте до 10 лет не установлены. Клинических данных о применении препарата в этой возрастной группе нет.

Эффективность и безопасность применения препарата Сумамигрен у детей в возрасте от 10 до 17 лет не изучались в клинических исследованиях в этой возрастной группе. Поэтому использование препарата у детей в возрасте от 10 до 17 лет не рекомендовано.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Опыт использования препарата Сумамигрен у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничен. Фармакокинетика препарата в этой возрастной группе значительно не отличается от фармакокинетики у более молодых лиц, но до тех пор, пока не появятся дополнительные клинические данные, назначение препарата Сумамигрен пациентам старше 65 лет не рекомендовано.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае
Часто ($\geq 1/10$)

- головокружение, сонливость, нарушение чувствительности, включая парестезию и гипестезию
- транзиторное повышение артериального давления вскоре после приема препарата, «приливы»
- ощущение удушья
- тошнота, рвота (связь с приемом препарата не установлена)
- ощущение сдавливания в грудной клетке, затылке, гортани
- миалгии
- боль, чувство жара, холода, напряжения или сжатия
- слабость, усталость

Очень редко ($< 1/1000$)

- незначительные изменения функциональных показателей печени

Частота неизвестна

- симптомы гиперчувствительности, от кожных реакций (крапивница) до редких случаев анафилактического шока
- судороги, тремор, дистония, нистагм, скотома
- подергивание, диплопия, изменение поля зрения, снижение остроты зрения, потеря зрения включая сообщения о стойких дефектах
- брадикардия, тахикардия, усиленное сердцебиение, аритмия, преходящие изменения ЭКГ ишемического типа, спазм коронарных артерий, стенокардия, инфаркт миокарда
- гипотензия, синдром Рейно
- ишемический колит, диарея, дисфагия
- ригидность затылочных мышц, артралгии
- страх
- гипергидроз
- боль, вызванная травмой, боль, вызванная воспалением.

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит:
активное вещество – суматриптана сукцинат 70 мг и 140 мг (эквивалентно суматриптану 50 мг и 100 мг)

Срок хранения

5 лет.
Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Сведения о производителе

Фармацевтический завод «Польфарма» АО
ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша
Номер телефона: +48 58 5631600
Номер факса: +48 58 5622353
Адрес электронной почты: phv@polpharma.com

Держатель регистрационного удостоверения

«Химфарм» АО, Республика Казахстан,
г. Шымкент, ул. Рашидова, 81
Номер телефона: +7 7252 (610151)
Номер автоответчика: +7 7252 (561342)
Адрес электронной почты: infomed@santo.kz

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

«Химфарм» АО, Республика Казахстан,
г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона: +7 7252 (610151)

Номер автоответчика: +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты:

complaints@santo.kz; phv@santo.kz

PK-ЛС-5№018446

Дата государственной регистрации

(перерегистрации): 17.08.2016г.,

действительно до: бессрочно



<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-178-183>

Оптимизация метода диагностики кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете 2-го типа



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Л.С. Мошхоева, А.Н. Баринов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Введение. Своевременная диагностика кардиальной автономной невропатии является базисом для снижения риска сердечных осложнений и преждевременной смерти у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа). Поскольку на поздних стадиях заболевания эффективность лечения снижается, пациентам с СД 2-го типа и преддиабетом целесообразно проводить скрининг, включающий сбор анамнеза и нейрофизиологическое обследование для раннего выявления диабетических автономных нарушений.

Цель исследования. Оценка информативности применения кардиоваскулярных функциональных тестов, проводимых путем пульсоксиметрии, на основе сопоставления полученных данных пульсоксиметрического скрининга с результатами количественного вегетативного тестирования (КВТ) на аппарате Case-4 для выявления кардиальной автономной невропатии (КАН) и определения степени поражения вегетативных волокон у пациентов, страдающих СД 2-го типа.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 пациентов с СД 2-го типа (средний возраст $56,5 \pm 13,5$ года) и 30 здоровых испытуемых (средний возраст 58 ± 10 лет), сопоставимых по полу и возрасту. Пациентам проводились основные кардиоваскулярные рефлекторные тесты. Субъективные ощущения оценивались по опроснику NSC, выраженность неврологического дефицита – по шкале NIS-LL, а невропатический болевой синдром – по шкале TSS.

Результаты. В исследуемой группе больных СД 2-го типа тяжелая КАН выявлена у 13,3 % пациентов, умеренная КАН – у 40 % пациентов. В контрольной группе (здоровые добровольцы) нарушения вегетативной нервной системы умеренной степени выявлены только у 3,3 %. Установлено, что результаты пульсоксиметрических проб с глубоким дыханием сопоставимы с результатами КВТ ($p < 0,001$) в диагностике КАН.

Выводы. Методика пульсоксиметрии информативна в диагностике КАН.

Ключевые слова: диабетическая автономная невропатия, кардиальная вегетативная невропатия, кардиоваскулярные функциональные тесты, вариабельность сердечного ритма

Для цитирования: Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Оптимизация метода диагностики кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете 2-го типа. Медицинский совет. 2021;(10):178–183. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-178-183>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimization of the method for diagnostics of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus 2 types

Lyuba S. Moshkoeva, ORCID: 0000-0003-2076-4131, lmoshkoeva@inbox.ru

Aleksey N. Barinov, ORCID: 0000-0001-7146-2024, mmom-mc@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Introduction. Early diagnosis of cardiac autonomic neuropathy is the basis for the risk of heart disease and premature death in patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes). All patients with type 2 diabetes and prediabetes should undergo annual screening, including history taking and neurophysiologic evaluation, for early diabetic autonomic neuropathy. This article describes a modern diagnostic technique based on changes in heart rate variability, which allows early detection of damage to the parasympathetic nervous system and timely prescribing disease-modifying treatment in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. The study included 50 patients with type 2 diabetes (cf. Age 56.5 ± 13.5 years) and 30 healthy subjects (cf. Age 58 ± 10 years), matched by sex and age. according to the NSC questionnaire, the severity of neurological deficit - according to the NIS-LL scale, neuropathic pain syndrome - according to the TSS scale.

Results. In the study group of patients with type 2 diabetes, severe CAN was detected in 13.3 %, moderate CAN in 40 % of patients, in 46.6 % of patients, CAN was not detected. In the group of healthy volunteers, disorders of the autonomic

nervous system of moderate were detected in 3.3 %, in the remaining 96.7 % of autonomic disorders were not accepted. Conclusion. The results of pulse oximetric tests with deep breathing are comparable to the results of the QAT device Case-4 ($p < 0.001$). The method of pulse oximetric diagnostics is more practical to use in comparison with the hardware QAT.

Key words: diabetic autonomic neuropathy, cardiac autonomic neuropathy, cardiovascular functional tests, heart rate variability

For citation: Moshkhoeva L.S., Barinov A.N. Optimization of the method for diagnostics of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus 2 types. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021;(10):178–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-178-183>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Введение

Диабетическая автономная невропатия (ДАН) – наиболее распространенное и недостаточно диагностируемое осложнение сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа), приводящее к тяжелым нарушениям сердечно-сосудистой системы вследствие повреждения вегетативных волокон. Поскольку распространенность СД неуклонно растет, количество пациентов с ДАН пропорционально увеличивается. Так, согласно результатам первого российского исследования распространенности СД NATION, более 5 % россиян страдают СД 2-го типа и почти 20 % живут с нарушенной толерантностью к глюкозе – преддиабетом [1], в то время как в популяции больных с впервые выявленным диабетом КАН наблюдается у 11,7 %, а у больных со стажем более 10 лет – у 46 % [2].

При ДАН могут поражаться любые органы и системы (табл. 1), однако наиболее опасными признаны дисфункции сердечно-сосудистой системы, снижающие качество жизни [3] и часто приводящие к ранней инвалидизации пациентов [4]. Основными сердечно-сосудистыми проявлениями ДАН являются постоянная умеренная тахикардия и фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия и инфаркт миокарда, снижение циркадных влияний на ритм сердца, повышение риска возникновения аритмий, диабетическая кардиомиопатия и нарушение сократительной функции миокарда, интраоперационные осложнения в виде неожиданной остановки дыхания и сердцебиения [5]. Известно, что КАН является жизнеугрожающим осложнением СД, т.к. смертность в группе больных диабетом с КАН превышает смертность в группе пациентов без КАН в 5 раз [6]. Вследствие длительного бессимптомного течения КАН диагностируется на поздней стадии заболевания, когда эффективность лечения снижается.

Прогрессирование автономной невропатии при СД частично обратимо и наиболее эффективно замедляется при назначении патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания [7]. Для более точной диагностики вегетативной дисфункции применяют инструментальные методы исследования, включающие ряд простых неинвазивных кардиоваскулярных тестов (тесты Эвинга), предложенные в конце 1970-х годов и до

сих пор являющиеся классическим методом диагностики автономных нарушений (табл. 2). Методика из 5 стандартизированных тестов D.J. Ewing's [8] включает:

- для оценки симпатических нарушений используются тесты, основанные на изменениях артериального давления: ортостатический, тест с использованием изометрической нагрузки;
- парасимпатическую денервацию

Таблица 1. Основные клинические проявления диабетической автономной невропатии

| Форма ДАН | Клинические проявления |
|----------------------|--|
| Кардиоваскулярная | <ul style="list-style-type: none"> • Постоянная умеренная тахикардия и фиксированный пульс • Ортостатическая гипотензия • Безболевого ишемия и инфаркт миокарда • Снижение циркадных влияний на вегетативную функцию • Повышение риска возникновения сердечных аритмий вследствие увеличения симпатических влияний. Диабетическая кардиомиопатия и нарушение функции миокарда • Осложнения при анестезии и операции • Нарушение толерантности к физической нагрузке • Дисфункция левого желудочка • Кардиореспираторная остановка • Внезапная смерть • Отечный синдром • Сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам • Изменения на ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST) |
| Респираторная | <ul style="list-style-type: none"> • Апноэ во сне • Нарушение кашлевого рефлекса • Нарушение реакции бронхов на холодный воздух |
| Гастроинтестинальная | <ul style="list-style-type: none"> • Нарушения моторики пищевода • Гастропарез, пилороспазм • Диабетическая холецистопатия • Запор • Диарея |
| Урогенитальная | <ul style="list-style-type: none"> • Нейрогенный мочевой пузырь (диабетическая цистопатия) • Эректильная дисфункция • Ретроградная эякуляция • Сексуальная дисфункция у женщин (сухость влагалища и др.) |
| Судомоторная | <ul style="list-style-type: none"> • Ангидроз/гипергидроз (локализованный на лице и конечностях) • Непереносимость жары • Сухая кожа • Вкусовая «потливость» как реакция на определенные продукты |
| Зрчковая | <ul style="list-style-type: none"> • Нарушение моторики зрачка (недостаточное расширение зрачка в темноте) • Синдром Аргайла Робертсона |

выявляют такие тесты, как «глубокое дыхание», тест Вальсальвы, тест 30/15, основанные на принципах фотоплетизмограммы.

Кроме того, существует ряд опросников, выявляющих симптомы вегетативных расстройств, которые могут применяться для уточнения симптомов автономной невропатии, но не могут верифицировать диагноз по причине своей субъективности. К ним относится, главным образом, опросник невропатических симптомов и изменений NSC (табл. 3) [9], шкала наличия неврологического дефицита в ногах NIS-LL [10], общая шкала симптомов TSS [11] и др. Эти методы хоть и оценивают количественно симптомы поражения периферической нервной системы и степень дефицитарных неврологических расстройств, но не позволяют оценить нарушения функции автономной нервной системы.

Цель исследования – оценить эффективность применения кардиоваскулярных функциональных тестов, проводимых путем пульсоксиметрии и сопоставить полученные данные пульсоксиметрического скрининга с результатами количественного вегетативного тестирования (КВТ) на аппарате Case-4 для выявления кардиальной автономной невропатии (КАН) и определения степени поражения автономной нервной системы у пациентов, страдающих СД 2-го типа.

Материалы и методы

Скрининг проводился на базе Университетской клинической больницы № 3 Сеченовского университета в Клинике нервных болезней. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Сеченовского университета.

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза СД 2-го типа.

Критерии исключения: наличие сопутствующей патологии органов дыхания и некомпенсированных нарушений сердечно-сосудистой системы в виде нарушений сердечного ритма и проводимости, недавно перенесенного острого инфаркта миокарда, сердечной и дыхательной недостаточности 2-й и 3-й степени, а также исключались пациенты с другими типами периферических полиневропатий.

В исследование включено 50 пациентов с СД 2-го типа (мужчин – 21, женщин – 29), средний возраст – $56,5 \pm 13,5$ года. В контрольную группу вошли 30 здоровых испытуемых, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми группами – 9 мужчин и 21 женщина, средний возраст 58 ± 10 лет. В нашей работе применялись основные кардиоваскулярные функциональные тесты с использованием пульсоксиметрии для анализа вариабельности сердечного ритма:

- Тест «глубокое дыхание», основанный на ускорении частоты

сердечных сокращений (ЧСС) на вдохе и урежении на выдохе под влиянием блуждающего нерва. Техника проведения: пациент, лежа на спине, медленно и глубоко дышит с частотой 6 дыхательных циклов в минуту.

- Тест Вальсальвы, основанный на увеличении ЧСС с развитием последующей компенсаторной брадикардии. Техника проведения: пациент натуживается в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10–15 сек. Всем пациентам проводилось сопоставление данных КВТ на аппарате Case-4 с результатами тестов Эвинга с применением пульсоксиметрической диагностики и использованием простых кардиоваскулярных функциональных тестов. Субъективные ощущения оценивались по опроснику NSC, выраженность неврологического дефицита – по шкале NIS-LL, а невропатический болевой синдром – по шкале TSS.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программных обеспечений Microsoft Excel, Medstatistic.ru с использованием корреляционного анализа. Количественные признаки представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$), качественные признаки – в виде частоты (%). Достовер-

Таблица 2. Кардиоваскулярные функциональные тесты (тесты Эвинга)

| Проводимый тест | Техника проведения | Нормальное значение | Пограничное значение | Патологическое значение |
|-------------------------------------|--|---------------------|------------------------|--------------------------------|
| Тест «глубокое дыхание» | Лежа на спине, пациент медленно и глубоко дышит с частотой 6 дыхательных циклов в минуту | >10 % | От 10 до 7 | <7 % умеренная <3 % тяжелая |
| Тест Вальсальвы | Пациент натуживается в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10–15 сек | >1,21 | От 1,11 до 1,20 | <1,10 |
| Ортостатическая проба | Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряют АД. Затем пациент встает, и АД измеряют на 2, 4, 6, 8 и 10-й мин | <10 мм рт. ст. | От 11 до 29 мм рт. ст. | >30 мм рт. ст. |
| Тест 30/15 | В ортостатической пробе оценивают интервал R-R через 15 и 30 сек | >1,04 | От 1,01 до 1,03 | <1,00 |
| Тест с изометрической динамометрией | Пациент сжимает динамометр в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки | >16 мм рт. ст. | От 11 до 15 мм рт. ст. | <10 мм рт. ст. |

Таблица 3. Опросник NSC (Neuropathy Symptoms and Changes) – опросник невропатических симптомов и изменений

| | Вегетативные (автономные) симптомы | Да/ Нет | Степень тяжести (+, ++, +++) | Изменения симпто- ма (без изменений, лучше, хуже, +, ++, +++, -, --, ---) |
|---|--|------------|------------------------------------|--|
| 1 | Предобморочное или обморочное состояние при вставании или долгом стоянии, не связанное с приемом сосудорасширяющих препаратов или психологическим стрессом | | | |
| 2 | Повторяющаяся тошнота с рвотой непереваренной пищей, особенно по утрам, не связанная с желудочно-кишечными заболеваниями | | | |
| 3 | Персистирующая диарея, особенно ночью, не связанная с заболеваниями кишечника | | | |
| 4 | Потеря контроля над мочевым пузырем, не связанная с гинекологическими проблемами у женщин или заболеваниями предстательной железы у мужчин | | | |
| 5 | Потеря контроля над прямой кишкой, не связанная с ее заболеваниями | | | |
| 6 | Отсутствие эрекции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе | | | |
| 7 | Отсутствие эякуляции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе | | | |
| 8 | Сухость глаз, не связанная с лекарственными препаратами или глазными болезнями | | | |
| 9 | Сухость во рту, не связанная с приемом лекарств или заболеваниями полости рта | | | |

Примечание. Заполняется врачом. Каждый симптом оценивается по ряду характеристик. При наличии конкретного симптома в анкете нужно дать однозначный ответ «да» или «нет».

При оценке степени выраженности симптома ставят + (симптом слабо выражен); ++ (умеренно выражен); +++ (значительно выражен). При оценке изменений симптома для обозначения улучшения ставят + (незначительное); ++ (умеренное); +++ (значительное); для обозначения ухудшения ставят - (незначительное); -- (умеренное); --- (значительное) или без изменений.

ность нулевой гипотезы определяли по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Для оценки связи между двумя количественными переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При анализе выборок осуществляли графические диаграммы в программе Microsoft Excel.

Результаты

В исследуемой группе из 50 больных СД 2-го типа выявлены следующие результаты: тяжелая КАН – у 16 % пациентов (3 мужчин и 5 женщин), умеренная – у 38 % пациентов (8 мужчин и 11 женщин), у остальных 46 % пациентов (мужчин – 10, женщин – 13) признаков КАН по данным кардиоваскулярных функциональных тестов не выявлено.

В группе здоровых добровольцев умеренная КАН выявлена у 3,3% (1 женщина); среди остальных пациентов – у 96,7 % (9 мужчин, 20 женщин) не диагностирована КАН по результатам проведенного исследования.

При проведении парного сравнительного анализа средних значений коэффициента вариабельности сердечного ритма в группах пациентов с диабетом и контроля с использованием t-критерия Стьюдента получены следующие данные: коэффициент Стьюдента = 6,04; $f = 78$; $t_{\text{крит.}} = 1,991$ при $\alpha = 0,05$, соответственно, значения достоверно различаются ($p = 0,000000$).

Результаты пульсоксиметрических тестов с глубоким дыханием коррелировали ($R = 0,9$) с результатами КВТ аппаратом Case-4 ($p < 0,001$) (рис. 1).

Счет симптомов вегетативной невропатии по шкале NSC коррелировал ($R = 0,74$) с результатами тестов Эвинга ($p < 0,05$) (рис. 2).

Наиболее релевантным для КАН в шкале NSC оказался симптом «сухость во рту, не связанная с приемом лекарств или заболеваниями полости рта» ($p < 0,001$). Тяжесть невропатических нарушений по шкале NIS-LL коррелировала ($R = 0,7$) с выраженностью автономных расстройств ($p < 0,05$) (рис. 3).

Значимая корреляция невропатического болевого синдрома по шкале TSS ($R = 0,46$) с выраженностью автономных расстройств и дефицитарных невропатических расстройств по шкале NIS-LL не выявлена ($p > 0,05$).

Обсуждение

Диагностика автономных расстройств, связанных с СД 2-го типа, является актуальной проблемой для специалистов, поскольку в рутинной клинической практике диагноз «КАН» устанавливается пациентам крайне редко ввиду отсутствия у врачей первичного звена навыков и алгоритма обследования таких больных. Ядром успешного лечения и предотвращения прогрессирования вегетативных нарушений является коррекция факторов риска, ранняя диагностика и гликемический контроль.

Основная причина несвоевременного начала болезнь-модифицирующей терапии ДАН и стойкого снижения качества и продолжительности жизни пациентов с диабетом

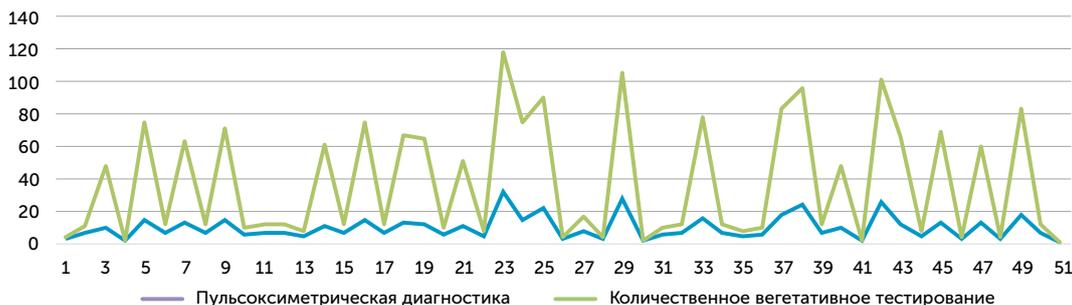


Рисунок 1. График зависимости результатов количественного вегетативного тестирования и пульсоксиметрической диагностики в дыхательном тесте



Рисунок 2. График зависимости кардиоваскулярных тестов (тестов Эвинга) и опросника невропатических симптомов и изменений (шкала NSC)



Рисунок 3. График зависимости автономных (тесты Эвинга) и невропатических нарушений (шкала NIS-II)

– поздняя диагностика нарушений вегетативной нервной системы, т.к. на ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно и становится клинически очевидным только на поздних стадиях, когда имеются необратимые изменения. Предложенные рядом авторов методы диагностики автономной нервной системы с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ и оценки интервалов R-R, в частности Ф.В. Валевым, М.Р. Шайдуллиной [12], С.В. Котовым [13] и др., с нашей точки зрения, обладают высокой информативностью, но практически для амбулаторного применения по причине своей недоступности, габаритности, затратности по времени и расходным материалам.

Обладая высокой чувствительностью и селективностью, методика пульсоксиметрической оценки

вариабельности ЧСС при глубоком дыхании позволяет диагностировать ДАН уже на доклиническом этапе и количественно определить степень вегетативного дефицита, что особенно важно для контроля эффективности лечения ДАН.

Поскольку прогрессирование автономной невропатии при СД частично обратимо и замедляется на ранних стадиях заболевания при модификации образа жизни и назначении патогенетической терапии, всем пациентам с СД и преддиабетом целесообразно ежегодно проводить скрининг, включающий клинические симптомы (табл. 1–3) и нейрофизиологическое обследование для раннего выявления признаков КАН [7]. Учитывая возможность снижения смертности и предотвращения осложнений за счет ранней диагностики КАН, применение пульсокси-

метрического тестирования пациентам с СД должно превратиться в стандартную процедуру в рутинной амбулаторной практике.

Выводы

Таким образом, для диагностики автономных расстройств используется метод КВТ, который выполняется на аппарате Case-4 и обладает высокой информативностью, но имеет такие недостатки, как малодоступность, громоздкость для амбулаторного применения. На основании проведенного нами исследования мы предполагаем исследование методики пульсоксиметрической диагностики с применением кардиоваскулярных функциональных тестов (тест «глубокое дыхание») для раннего скрининга и уточнения степени тяжести КАН в клинической практике.

Список литературы:

1. Гурьева И.В., Светлова О.В. Возможности метаболической терапии при лечении микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета: роль таурина. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019;8(2):42–49. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-metabolicheskoy-terapii-pri-lechenii-mikro-i-makrososudistykh-oslozhneniy-saharnogo-diabeta-rol-aurina>.
2. Ziegler D., Voss A., Rathmann W., Strom A., Perz S., Roden M. et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4. Diabetologia. 2015;58:1118–1128. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3534-7>.
3. Новосадова М.В., Баринов А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение. Неврология, нейропсихология, психосоматика. 2011;3(2)25–43. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-143>.
4. Vinik A.I., Maser R.E., Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope. Diabet Med. 2011;28(6):643–651. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03184.x>.
5. Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Клинические проявления и диагностика автономной невропатии при сахарном диабете 2-го типа и метаболическом синдроме. В: Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. Москва, 24 марта 2020 г. М.: Интернаука; 2020. 110 с. Режим доступа: <https://www.internauka.org/conf/med/xliii>.
6. Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Оптимизация диагностики кардиоваскулярной автономной невропатии при диабете и метаболическом синдроме. Саратовский научно-медицинский журнал 2021;17(1):127–131. Режим доступа: http://ssmj.ru/system/files/2021_01_1_127-131.pdf.
7. Sztanek F., Jebelovszki É., Gaszner B., Zrínyi M., Páll D., Kempler P., Harangi M. Diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. Orv Hetil. 2019;160(35):1366–1375. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31491>.
8. Ewing D.J. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. Clin Sci Mol Med. 1978;55(4):321–327. <https://doi.org/10.1042/cs0550321>.
9. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В., Яхно Н.Н. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии. Неврологический журнал. 2000;5(5):14–19.
10. Dyck P.J., Davies J.L., Litchy W.J., O’Brein P.C. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Neurology. 1997;49(1):229–239. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.1.229>.
11. Ziegler D., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. Diabetes. 1997;46(2 Suppl.):S62–S66. <https://doi.org/10.2337/diab.46.2.S62>.
12. Валеева Ф.В., Шайдуллина М.Р. Диагностика диабетической автономной кардиальной невропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа. Сахарный диабет. 2009;12(4):55–60. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5706>.
13. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Диабетическая невропатия: разнообразие клинических форм (лекция). РМЖ. Медицинское обозрение. 2017;(11):822–830. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Diabeticheskaya_neuropatiya_raznoobrazie_klinicheskikh_form_lekciya/

Информация об авторах:

Мошхоева Люба Султановна, врач-невролог, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; lmoshxoeva@inbox.ru
Баринов Алексей Николаевич, к.м.н., врач-невролог, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mmom-mc@mail.ru

Information about the authors:

Lyuba S. Moshkhoeva, Neurologist, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; lmoshxoeva@inbox.ru
Aleksey N. Barinov, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mmom-mc@mail.ru

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2021;(10):178–183

10.21518/2079-701X-2016-17-38-41

Терапия постинсультных когнитивных нарушений



А.Ю. Емелин, д.м.н.,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

В статье рассмотрены основные вопросы этиологии и патогенеза постинсультных сосудистых когнитивных нарушений. Представлены исторические этапы формирования концепции постинсультной деменции. Обсуждены подходы к профилактике и терапевтической коррекции постинсультных когнитивных нарушений. Рассмотрены возможности нейротрофической терапии на примере цитиколина.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, постинсультные когнитивные нарушения, сосудистые когнитивные нарушения, деменция, постинсультная деменция, профилактика, лечение, цитиколин.

Therapy of poststroke cognitive impairment

A.Yu. Emelin, the S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

The main issues of poststroke cognitive impairment's etiology and pathogenesis are considered in this article. Historical stages of the poststroke dementia definition are presented. Approaches to prevention and therapeutic correction of poststroke cognitive impairment are discussed. Opportunities of neurotrophic therapy by the example of citicoline are considered.

Keywords: cognitive impairment, poststroke cognitive impairment, vascular cognitive impairment, dementia, poststroke dementia, prevention, treatment, citicoline.

Когнитивные нарушения представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Неослабевающий интерес к вопросам диагностики и лечения нарушений когнитивных функций обусловлен широкой распространенностью деменции. По данным ВОЗ, в 2005 г. деменцией страдали 0,379 % мирового населения, в 2015 г. этот показатель составил 0,441 %, но еще больший процент заболевшего населения (0,556 %) может быть достигнут к 2030 г. [1].

Среди различных факторов, приводящих к стойкому нарушению когнитивных функций, одно из ведущих мест занимает цереброваскулярная патология. Посмертные исследования показывают, что значимая сосудистая патология определяется в 15–34 % всех случаев деменции или в качестве самостоятельного фактора, или в комбинации с болезнью Альцгеймера [2].

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) представляют собой большую гетерогенную группу состояний, характеризующихся

различными клиническими и морфологическими признаками и различной патофизиологией [3]. Морфологической основой СКН чаще всего являются постинсультные изменения или диффузное ишемическое повреждение подкоркового белого и серого вещества и стратегически важных зон (таламус, фронтоталамическая кора, медиобазальные отделы височных долей) [4].

Длительное время развитие сосудистых когнитивных нарушений связывалось с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, обусловленного атеросклерозом церебральных сосудов, в последующем была показана связь когнитивных нарушений с перенесенным ишемическим или геморрагическим инсультом.

Можно считать, что концепция сосудистой деменции начала развиваться, начиная с XVI в., когда врач Jaso de Pratis предложил термин the «Dementia stroke correlate» в своем труде «De cerebri morbis, 1549». Позже Т. Willis описал наиболее важные факторы риска раз-

вития деменции, включая возраст и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), и первым привел клинические наблюдения пациентов с сосудистой деменцией, в том числе описав вариант постинсультной деменции (ПИД) [2]. Наиболее активно концепция постинсультной деменции получила развитие в прошлом веке, когда была подтверждена связь развития когнитивного снижения с объемом постинфарктных изменений головного мозга и предложен термин «Мультиинфарктная деменция» [5, 6].

Посмертные исследования показывают, что значимая сосудистая патология определяется в 15–34 % всех случаев деменции или в качестве самостоятельного фактора, или в комбинации с болезнью Альцгеймера

В настоящее время среди различных вариантов сосудистых когнитивных нарушений чаще встречаются нарушения, вызванные субкортикальной артериолосклеротической энцефалопатией. Од-

нако, учитывая значительное число инсультов в Российской Федерации и, соответственно, высокий риск развития когнитивных нарушений, наличие которых заметно повышает риск развития повторного инсульта и смертность, проблема постинсультной деменции сохраняет высокую актуальность и в мире, и в нашей стране [7].

В различных исследованиях показано, что частота постинсультной деменции колеблется от 25 до 41 %, при этом число новых случаев деменции после инсульта увеличивается с 7 % после первого года до 48 % спустя 25 лет [7, 8].

Однако более современные исследования свидетельствуют о меньшей распространенности ПИД, особенно после первого инсульта. В сравнительном исследовании установлено, что риск развития деменции в ближайшем периоде после инсульта составляет 19,3 %, в то время как в контрольной группе – 11 % [9]. Обнаружена связь развития постинсультной деменции с локализацией, размерами очага, выраженностью признаков хронической цереброваскулярной недостаточности [10–12].

Наличие факторов риска, таких как возраст, артериальная гипертензия и гипотензия, ортостатическая гипотензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, курение, также связано с повышенным риском развития постинсультной деменции [13]. Предикторами развития когнитивных нарушений после первого инсульта могут быть другие неврологические синдромы (дисфагия, нарушения походки, нарушение функции тазовых органов) и низкий уровень образования [11, 14]. Данные неврологические синдромы также связаны с развитием когнитивных нарушений у пациентов с субкортикальной артериолосклеротической энцефалопатией, что подтверждает значение имеющихся хронических цереброваскулярных изменений для формирования постинсультной деменции [15].

В ряде случаев определяющее значение в развитии когнитивных

нарушений имеет не столько степень постинсультных структурных изменений, сколько сопутствующая инсульту нейродегенеративная патология [12, 16]. Так, по данным M. Altieri с соавт. (2004), в течение 4 лет после инсульта у 21,5 % пациентов развивалась деменция, которая была связана как с наличием множественных ишемических очагов поражения, так и с кортикальной атрофией [14]. Данные обстоятельства определяют особенности проведения профилактических и лечебных мероприятий пациентам с постинсультными когнитивными нарушениями.

Профилактические мероприятия должны проводиться у всех лиц пожилого возраста, но особенно показаны при наличии высокого риска развития деменции различного генеза. Они включают общие мероприятия, такие как активная интеллектуальная и физическая деятельность, социальное взаимодействие, правильное питание, витаминная поддержка, отказ от курения, ограничение соли, приема алкоголя, борьба с избыточным весом [3, 17–19]. Не менее важным является своевременное выявление и коррекция факторов риска инсульта, что составляет основу профилактики постинсультных когнитивных нарушений.

Наилучшие результаты получены в клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности различных антигипертензивных препаратов. Показано, что контроль над артериальной гипертензией в несколько раз уменьшает вероятность развития инсульта, а, следовательно, и вероятность появления интеллектуально-мнестических нарушений сосудистого генеза. По данным исследования Syst-Eur, уменьшение систолического артериального давления в среднем на 7 мм рт. ст., а диастолического на 3,2 мм рт. ст. на 55 % уменьшает вероятность возникновения деменции [20]. В исследовании PROGRESS показано, что прием комбинации периндоприла и индапамида сопровождался снижением риска развития деменции

на 12 %, а развития постинсультной деменции на 34 % [21].

С целью профилактики острых нарушений мозгового кровообращения и, соответственно, вероятного развития постинсультных когнитивных нарушений широко используются препараты, влияющие на реологические свойства крови. У пациентов с сосудистой деменцией, получавших антитромбоцитарную терапию (или антикоагулянты при кардиоэмболии), риск смерти был достоверно ниже, однако нет убедительных данных, что также снижается и скорость прогрессирования когнитивных нарушений [22].

В различных исследованиях показано, что частота постинсультной деменции колеблется от 25 до 41 %, при этом число новых случаев деменции после инсульта увеличивается с 7 % после первого года до 48 % спустя 25 лет

В исследовании ASPIRE-S изучался профиль когнитивных нарушений у пациентов спустя 6 месяцев после инсульта и факторы риска, связанные с постинсультным когнитивным снижением. Из 256 пациентов больше чем у половины (у 56,6 %) обнаружены когнитивные нарушения различной степени выраженности, при этом лечение антигипертензивными препаратами и антикоагулянтная терапия были связаны с уменьшением риска развития когнитивных нарушений [23]. Важным является и контроль других наиболее значимых факторов риска: сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии.

В лечении СКН традиционно широко применяются «вазоактивные» и ноотропные препараты, назначение которых может иметь определенное патогенетическое обоснование, хотя в большинстве работ показания к их назначению носят преимущественно рекомендательный характер и выбор тех или иных средств зачастую определяется личным опытом врача [24–26].

Наиболее доказанным направлением лечения когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии в настоящее время является применение препаратов, обладающих модулирующим действием на холинергическую и глутаматергическую системы.

Основанием для назначения ингибиторов ацетилхолинэстеразы при СД являются данные экспериментальных исследований, доказавших вовлечение путей холинергической трансмиссии при цереброваскулярном повреждении [3, 27–29]. Не менее эффективным является использование антагонистов NMDA-рецепторов, таких как акатинол (мемантин) [30].

В то же время ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин наиболее хорошо себя зарекомендовали при лечении пациентов с когнитивными нарушениями, обусловленными хронической цереброваскулярной недостаточностью, особенно при сочетании с нейродегенеративным процессом, а при постинсультных вариантах, имеющих данные недостаточно, чтобы уверенно говорить об эффективности данной терапии.

В связи с этим определенные надежды связаны с применением лекарственных средств, обладающих нейропротективными и нейротрофическими свойствами, учитывая многокомпонентный механизм их терапевтического действия. В данном обзоре мы более подробно остановимся на терапевтическом потенциале препарата цитиколин, эффективность и безопасность применения которого в лечении когнитивных нарушений подтверждены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [31].

В англоязычной литературе использование цитиколина как нейропротективного средства впервые приводится в 1974 г., когда он использовался для лечения болезни Паркинсона [32]. С этого времени большое количество статей, посвященных различным аспектам преclinical и клинической фармакологии цитиколина, было опубликовано.

Цитиколин является нуклеотидом, состоящим из цитозина, рибозы и пирофосфата. После приема обладает более чем 90 %-ной биодоступностью и быстро метаболизируется. Одним из конечных продуктов метаболизма является фосфатидилхолин, выступающий как прекурсор в синтезе фосфолипидов мембран [32–35].

Таким образом, цитиколин, являясь прекурсором ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны, активирует биосинтез фосфолипидов в нейрональных мембранах, стимулирует мозговой метаболизм и оказывает нейропротективный эффект при гипоксии и ишемии. Цитиколин также рассматривается как прекурсор ацетилхолина. При недостаточном количестве холина в головном мозге фосфолипиды нейрональных мембран могут включаться в процесс катаболизма для поддержания необходимого уровня холина, и экзогенный цитиколин в таком случае помогает сохранять структурную и функциональную целостность мембран [32–35].

Наиболее доказанным направлением лечения когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии в настоящее время является применение препаратов, обладающих модулирующим действием на холинергическую и глутаматергическую системы

Цитиколин ингибирует апоптоз, связанный с церебральной ишемией и нейродегенерацией, усиливает нейрогенез и в связи с этим обладает потенциальным нейропластическим эффектом [33]. В экспериментах было показано, что цитиколин регулирует уровень глутаматной активности, восстанавливает активность митохондриальной АТФ-азы и мембранной Na⁺/K⁺АТФ-азы, что приводит к подавлению активации фосфолипазы А2 и уменьшению высвобождения свободных жирных кислот в условиях гипоксии [33–35].

Цитиколин влияет на уровень нейротрансмиттеров в централь-

ной нервной системе посредством модуляции катехоламинергической нейротрансмиссии, тем самым происходит увеличение содержания норэпинефрина в церебральной коре и гипоталамусе, так же, как и дофамина в полосатом теле. Дополнительно показано увеличение серотонина в церебральной коре, стриатуме и гипоталамусе, ацетилхолина в гиппокампе и неокортексе [33, 34].

Цитиколин, являясь прекурсором ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны, активирует биосинтез фосфолипидов в нейрональных мембранах, стимулирует мозговой метаболизм и оказывает нейропротективный эффект при гипоксии и ишемии

Также продемонстрирован эффект цитиколина при инсульте в виде улучшения исхода, уменьшения размеров очага после ишемии или геморрагии, а также улучшение внимания, способности к обучению, памяти на животных моделях старого мозга [34, 36, 37].

Препарат широко используется для лечения неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, деменция, черепно-мозговая травма, инсульт. Клинический эффект цитиколина в отношении когнитивных нарушений подтвержден многочисленными клиническими исследованиями.

У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа легкой и умеренной тяжести с патологической изоформой гена АПОЕ4 после приема препарата в суточной дозе 1 000 мг в течение 12 нед. выявлены достоверные различия по шкале ADAS-Cog в сравнении с контрольной группой. Кроме того, по данным УЗДГ также увеличивался церебральный кровоток [38].

В ряде исследований установлено положительное влияние цитиколина на клинические исходы ишемического инсульта, в том числе и в отношении постинсультных когнитивных нарушений [39–41].

Эти данные не были подтверждены результатами международ-

ного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ICTUS (International Citicoline Trial on Acute Stroke), включавшего 2 298 пациентов с ишемическим инсультом, что некоторыми специалистами было объяснено определенными методологическими погрешностями при оценке клинических исходов [35, 42]. При дополнительном анализе данных было показано, что достоверные различия в пользу цитиколина отмечены в подгруппах пациентов, которым не проводился тромболитизис, у лиц старше 70 лет и у пациентов с менее тяжелым неврологическим дефицитом [35].

Также показан эффект препарата у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Через 12 мес. терапии улучшались показатели когнитивных функций, особенно внимания, регуляторных функций и ориентации во време-

ни, обеспечивая тем самым лучшее функциональное восстановление и замедление прогрессирования когнитивных расстройств [37].

Открытое мультицентровое контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности применения цитиколина у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями сосудистой этиологии (IDEALE) было проведено в Италии. Активную группу составили 265 пациентов в возрасте старше 65 лет, контрольную группу – 84 человека. Пациенты активной группы получали перорально 500 мг цитиколина дважды в день на протяжении 9 мес. По результатам шкалы MMSE выявлены значимые различия между основной и контрольной группами. Кроме того, отмечено уменьшение выраженности аффективных нарушений, что может быть объяснено ре-

гулирующим влиянием на уровень дофамина и норадреналина [43].

В многочисленных исследованиях показан благоприятный профиль безопасности препарата. Метаанализ плацебо-контролируемых исследований показал, что общая частота побочных эффектов в группе пациентов, получавших цитиколин, была сопоставима с группой контроля [32, 35].

Таким образом, оценивая перспективы использования цитиколина в терапии когнитивных нарушений, можно сделать вывод о целесообразности его включения в состав комбинированной мультимодальной терапии, в том числе при постинсультных когнитивных нарушениях различной степени выраженности. Хороший профиль безопасности цитиколина позволяет рекомендовать его к широкому использованию в амбулаторно-поликлинической практике.

Список литературы:

1. Ferri C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2112-2117.
2. Iemolo F et al. Pathophysiology of vascular dementia. *Immun Ageing*, 2009, 6: 13.
3. Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*, 2014, 4: 11-18.
4. Jellinger K. Morphologic diagnosis of «vascular dementia» – a critical update. *J. Neurol. Sci.*, 2008, 270(1–2): 1-12.
5. Tomlinson B, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J. Neurol. Sci.*, 1970, 11(3): 205-242.
6. Hachinski V, Lassen N, Marshall J. Multi-infarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 1974, 2(7874): 207-210.
7. Tatemichi T et al. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J. neurol. neurosurg. psychiatry*, 1994, 57(2): 202-207.
8. Gorelick P et al. Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts: a case-control analysis in predominantly African-American hospital-based patients. *Arch. Neurol.*, 1993, 50(7): 714-720.
9. Ivan C et al. Dementia after stroke. The Framingham Study. *Stroke*, 2004, 35(6): 1264-1268.
10. Corsi B et al. Dementia after first stroke. *Stroke*, 1996, 27(7): 1205-1210.
11. Pohjasvaara T et al. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke*, 1997, 28(4): 785-792.
12. Leys D et al. Poststroke dementia. *Neurology*, 2005, 4(Is.11): 752-759.
13. Breteler M et al. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *BMJ*, 1994, 308(6944): 1604-1608.
14. Altieri M et al. Delayed poststroke dementia A 4-year follow-up study. *Neurology*, 2004, 62: 2193-2197.
15. Емелин А.Ю. и др. Постинсультные расстройства когнитивных функций (клинико-нейровизуализационное исследование). *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика, Специальный выпуск: Инсульт*, 2013, 2: 9-15.
16. Hénon H et al. Poststroke dementia. Incidence and relationship to prestroke cognitive decline/H. Hénon. *Neurology*, 2001, 57(7): 1216-1222.
17. Abbott R et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*, 2004, 292(12): 1447-1453.
18. Chan A et al. Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for early-stage Alzheimer's disease: a 1-year, open-label pilot study with an 16-month caregiver extension. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.*, – 2008, 23(6): 571-85.
19. Scrameas N et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 2006, 59(6): 877-879.
20. Forette F et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 1998, 352: 1347-1351.
21. Tzourio C et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163(9): 1069-1075.
22. Erkinjuntti T et al. Emerging Therapies for Vascular Dementia and Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*, 2004, 35: 1010.
23. Mellon L et al. Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: a profile from the ASPIRE-S study. *BMC Neurol.*, 2015, 15(1): 288.
24. Winblad B et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig.* 2008, 28(9): 533-52.
25. Pantoni, L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs. *J Neurol Sci.*, 2004, 226(1–2): 67-70.

26. Le Bars P et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. JAMA, 1997, 278: 1327-1332.
27. Wilkinson D et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. Neurology, 2003, 61(4): 479-86.
28. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 25(1): CD004746.
29. Ballard C et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. Curr. Med. Res Opin., 2008, 9: 2561-74.
30. Orgogozo J-M et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). Stroke, 2002, 33: 1834-1839.
31. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 18(2): CD000269.
32. Grieb P. Neuroprotective Properties of Citicoline: Facts, Doubts and Unresolved Issues. CNS Drugs, 2014, 28(3): 185-193.
33. Secades J, Lorenzo J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 2006, 28(Suppl. B): 1-56.
34. Conant R, Schauss AG. Therapeutic Applications of Citicoline for Stroke and Cognitive Dysfunction in the Elderly: A Review of the Literature. Alternative Medicine Review, 2004, 9(1): 17-31.
35. Overgaard K. The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2014, 23(7): 1764-1769.
36. Amenta F, Tullio MDi, Tomassoni D. The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from pre-clinical and clinical studies. Clin. Exp. Hypertens., 2002, 24: 697-713.
37. Alvarez-Sabin J, Roman G. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. Stroke, 2011, 42(Suppl. 1): 40-3.
38. Alvarez X et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 1999, 9: 633-44.
39. Clark W et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Neurology, 1997, 49: 671-8.
40. Davalos A. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke, 2002, 33: 2850-7.
41. Парфенов В.А., Фатеева Т.Г., Косивцова О.В. Клинический опыт применения Цераксона при ишемическом инсульте. Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика, 2010, 3: 67-70.
42. Dávalos A et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). Lancet, 2012, 380(9839): 349-57.
43. Cotroneo A et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clin. Interv. Aging., 2013, 8: 131-137.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного средства СОМАЗИНА

Торговое название: Сомазина

Международное непатентованное название: Цитиколин. Код АТХ N06ВХ06. Другие психостимулирующие и ноотропные средства.

Лекарственные формы и состав: 4 мл раствора для внутримышечного и внутривенного введения (ампулы по 500 мг и 1000 мг) содержат цитиколина натрия 522.5 мг и 1045.0 мг. Раствор для приема внутрь 30 мл (в 1 мл раствора - 100 мг цитиколина).

Показания к применению: Нарушения мозгового кровообращения в остром периоде и периоде реабилитации. Черепно-мозговые травмы и их последствия. Когнитивные, сенситивные, моторные и нейропсихологические расстройства, вызванные дегенеративными и сосудистыми нарушениями головного мозга.

Способ применения и дозы: От 500 мг до 2000 мг в сутки, в зависимости от тяжести состояния. Инъекции – внутримышечно (в течение 3-5 минут) или внутривенно медленно (40 – 60 капель в минуту). Раствор принимать неразведенным или разведенным в половине стакана воды (100 мл), во время еды или между приемами пищи. **Длительность курса лечения определяется лечащим врачом.**

Нежелательные реакции: очень редко (<1/10000) галлюцинации, возбуждение, чувство жара, головная боль, артериальная гипертензия/гипотензия, крапивница, возможно развитие анафилактического шока, тошнота, диарея, отеки.

Противопоказания: аллергия на компоненты препарата, повышенный тонус парасимпатической нервной системы (блуждающего нерва). **Для питьевого раствора:** наследственная непереносимость фруктозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы. **Для инъекций:** период беременности и кормление грудью, детский и подростковый возраст до 18 лет.

Особые указания. *Применение в педиатрии:* Опыт применения у детей ограничен, назначение возможно в случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск.

Беременность и период лактации: Нет данных об использовании цитиколина у беременных женщин. Может применяться, когда ожидаемый положительный эффект превышает возможный риск.

Отпуск из аптек по рецепту

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: Феррер Интернациональ, С.А., Гран Виа Карлос III, 94, 08028 Барселона, Испания. Тел: +34 93 504 40 00, факс: +34 93 674 20 72, эл адрес: comunicacion@ferrer.com

ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу: Казахстан. ТОО «Феррер Казахстан». 050026. г. Алматы, ул. Муканова, дом 113, офис 301. тел: 3565810, 3565811, эл адрес: info.ferrer@inbox.ru

НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:

Пероральный раствор 30мл РК-ЛС-5№003759 / амп. 500 мг – РК-ЛС-5№010114 от 19.01.2018
бессрочно / амп. 1000 мг - РК-ЛС-5№014014 от 18.01.2018 бессрочно

Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению. «Самолечение может быть вредным для вашего здоровья»;

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-178-183>

Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера



К.м.н. Г.Р. Бикбавова, С.И. Лопата, к.м.н. М.Б. Кидалов, профессор В.А. Ахмедов
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

За последние 10 лет ведущие специалисты по изучению патогенеза болезни Альцгеймера (БА) предположили, что в развитии БА ведущую роль могут играть иммуноопосредованные системные воспалительные реакции. Нами обобщены литературные данные о потенциальном влиянии нарушений функций кишечной микробиоты на развитие БА. Использовались литературные источники с ресурсов GoogleScholar, PubMed. Как известно, некоторые из представителей кишечной микрофлоры продуцируют гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), имеющую нейропротективную функцию и способную подавлять иммунные воспалительные реакции, а также участвовать в пролиферации нейронов-предшественников. Кишечная микробиота участвует в синтезе серотонина, который играет решающую роль в процессах обучения, формировании памяти и высших когнитивных функций, которые страдают при БА. Низкое содержание кишечных *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* снижает количество ГАМК и серотонина в кишечнике и ЦНС, что может опосредовать запуск каскада системной воспалительной реакции и нарушение высших когнитивных функций. *Lactobacillus* в числе продуктов метаболизма продуцируют 3-(3'-гидроксифенил)-пропионовую кислоту и 3-гидроксибензойную кислоту, которые способны тормозить сборку β -амилоида из белка-предшественника, следовательно, поддержание физиологической функции *Lactobacillus* может играть одну из ключевых ролей в профилактике развития БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, амилоидный каскад, кишечная микробиота, микробиом, дисбиотические процессы, антибиотикотерапия, синдром системного воспалительного ответа

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Лопата С.И., Кидалов М.Б., Ахмедов В.А. Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера. РМЖ. 2021;6:93–95.

Potential role of the gut microbiota in the development of Alzheimer's disease

G.R. Bikbavova, S.I. Lopata, M.B. Kidalov, V.A. Akhmedov
Omsk State Medical University, Omsk

Over the past 10 years, leading experts in the study of Alzheimer's disease (AD) pathogenesis have suggested that immune-mediated systemic inflammatory responses may play a leading role in AD development. We have summarized the literature data on the potential impact of gut microbiota disorders on AD development. Publications from GoogleScholar and PubMed resources were used in this study. It is known that some gut microflora representatives produce gamma-aminobutyric acid (GABA), which has a neuroprotective function and can inhibit immune-inflammatory responses, as well as participate in the proliferation of neuronal precursor cells. The gut microbiota participates in the synthesis of serotonin, which plays a crucial role in the processes of learning, memory formation, and higher cognitive functions that are affected in AD. A low amount of intestinal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* reduces the amount of GABA and serotonin in the intestine and central nervous system, which can mediate the launch of a systemic inflammatory response cascade and impaired higher cognitive functions. *Lactobacillus* among the metabolic products produces 3-(3'-hydroxyphenyl) —propionic acid and 3-hydroxybenzoic acid, which can inhibit the assembly of β -amyloid from the protein precursor. Therefore, the maintenance of *Lactobacillus* physiological function can play a key role in AD prevention.

Keywords: Alzheimer's disease, amyloid cascade, gut microbiota, microbiome, dysbiotic processes, antibiotic therapy, systemic inflammatory response syndrome

For citation: Bikbavova G.R., Lopata S.I., Kidalov M.B., Akhmedov V.A. Potential role of the gut microbiota in the development of Alzheimer's disease. RMJ. 2021;6:93–95 (in Russ.).

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) – терогенное нейродегенеративное заболевание, основу которого составляет внеклеточное отложение β -амилоида в виде бляшек (сенильные бляшки), а также необ-

ратимое перерождение нейронов в функционально неактивные тельца с содержанием агрегированного гиперфосфорилированного τ -белка в виде фибрилл [1].

Болезнь Альцгеймера дебютирует чаще всего после 65 лет (95 %

случаев), реже – до 65 лет (5 % случаев). Известно, что 1–2 % случаев БА обусловлены наследственными факторами, болезнь наследуется аутосомно-доминантно, проявляется в очень раннем возрасте и имеет крайне неблагоприятное течение [1].

Раньше ведущим звеном в патогенезе БА считался амилоидный каскад – комплекс реакций, в результате которых избыточно синтезировался нейротоксичный β -амилоид. Однако в последнее десятилетие многие данные свидетельствуют о недостаточном уровне доказательности гипотезы амилоидного каскада в патогенезе БА [2]. Группой ученых экспериментально доказано, что терапия таргетными препаратами не тормозит сборку β -амилоида, из чего следует, что в патогенезе БА могут играть роль и другие факторы [3].

Ряд авторов полагают, что возрастные (у людей старше 70 лет) качественные и количественные изменения микрофлоры кишечника способствуют формированию системного воспалительного ответа, который обуславливает развитие многих заболеваний, включая БА [3, 4]. В работе В.А. Зуева [5] обобщенно представлена роль inflammaging (воспаление-старение) – слабовыраженного хронического воспаления иммунного генеза, не связанного с инфекционным процессом, обусловленного повышением содержания воспалительных цитокинов и играющего свою роль в патогенезе БА (рис. 1).

Роль кишечной микробиоты

Микробиота различных отделов ЖКТ отличается качественным и количественным разнообразием: желудок содержит около 101 микробных клеток на 1 г содержимого, двенадцатиперстная кишка – 103 клеток, тощая кишка – 104 клеток, подвздошная – 107 клеток, ободочная кишка содержит 1012 микробных клеток на 1 г содержимого [6]. Количество бактерий увеличивается от проксимального отдела ЖКТ к дистальному. Примечательно, что толстая кишка содержит 70 % всех микроорганизмов экосистемы человека. В ней преобладают облигатные анаэробы, их содержание в этом отделе пищеварительного тракта превышает количество аэробов в 1000 раз [7, 8].



Рисунок 1. Схема развития слабой хронической воспалительной реакции при ускоренном старении иммунной системы в сочетании с окислительным стрессом, вызываемым дисфункцией митохондрий [5]

На основании молекулярного анализа, выполненного методом секвенирования 16S рРНК, выявили, что у взрослых микрофлора толстой кишки представлена 4 известными типами бактерий, включающих следующих представителей родов [6, 9]:

- 1) Firmicutes: Bacillus, Acetobacter, Clostridium, Ruminococcus, Lachnospiraceae, Roseburia, Faecalibacterium, Eubacterium, Lactobacillus, Enterococcus, Heliobacterium, Heliospirillum, Leuconostoc, Mycoplasma, Spiroplasma, Sporomusa, Staphylococcus, Streptococcus;
- 2) Bacteroidetes: Bacteroides, Prevotella, Parabacteroides, Alistipes, Porphyromonas, Chlorobium, Flavobacterium, Chlamidia, Prosthecobacter, Verrucomicrobium;
- 3) Actinobacteria: Bifidobacterium, Corynebacterium, Propionibacterium, Arthrobacter, Micrococcus, Franchia, Mycobacterium;
- 4) Proteobacteria: Enterobacteriaceae, Shigella, Salmonella, Escherichia, Desulfovibrio, Klebsiella, Moraxella.

Функции микробиоты кишечника заключаются в синтезе симбиотическими бактериями ферментов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, синтезе витаминов, короткоцепочечных жирных кислот, антимикробных веществ, гормонов, аминокислот, а также в иммуномодуляции, де-

токсикации, усилении активности пищеварительных ферментов и эвакуации содержимого ЖКТ [10]. Нарушение физиологической микробиоты кишечника может оказывать негативное действие на общее состояние макроорганизма, ее патогенный потенциал заключается в стимуляции образования медиаторов воспаления, сенсибилизации с различными аллергическими проявлениями, формировании патогенных клонов путем конъюгации, трансдукции, трансформации, колонизации слизистой оболочки кишечника с развитием патологических состояний [11]. Эти иммунные проявления также вписываются в «гигиеническую гипотезу», объясняющую рост распространенности аутоиммунной патологии в целом. Суть ее сводится к тому, что в современном обществе происходит уменьшение контакта с микробными антигенами за счет улучшения санитарного состояния окружающей среды, широкого использования антибактериальных препаратов [12].

Важно рассмотреть влияние кишечной микрофлоры на нейропротективные механизмы: Lactobacillus в процессе метаболизма продуцирует 3-(3'-гидроксибензил)-пропионовую кислоту и 3-гидроксибензойную кислоту. Ряд работ демонстрируют их способность тормозить сборку β -амилоида из белка-предшественника [13]. Продемонстрирован схожий принцип действия уролитиннов, которые также являются метаболитами бак-

терий рода *Lactobacillus*. Авторы высказали предположение, что сохранение функций *Lactobacillus* может играть одну из ключевых ролей в профилактике развития БА [13].

Также некоторые из представителей кишечной микрофлоры являются продуцентами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), выполняющей среди прочего нейротрофическую функцию: ГАМК способна подавлять иммунные воспалительные реакции [14], а также активно участвовать в пролиферации нейронов-предшественников через нейротрофический фактор и в формировании синапсов [8, 14]. Авторы также утверждают, что кишечная микробиота участвует в синтезе серотонина, который играет решающую роль в процессах обучения, формировании памяти и высших когнитивных функций, которые страдают при БА. Авторы, обобщая данные, приходят к заключению, что низкое содержание кишечных *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* снижает количество ГАМК и серотонина в кишечнике и ЦНС, что может опосредовать запуск каскада системной воспалительной реакции и нарушение высших когнитивных функций [14].

В другом исследовании выявлена корреляционная зависимость между повышением уровня провоспалительных цитокинов С-Х-С участка хемокина лиганда 2, интерлейкина 1 β (формируют *inflammaging*) и повышением провоспалительных медиаторов *Escherichia/Shigella* с одновременным снижением противовоспалительных медиаторов *Eubacterium rectale* [15]. Подобное повышение цитокинов выявлено и в ином независимом исследовании [16] и связано с дисбиотическими процессами в кишечнике на фоне приема антибиотиков широкого спектра действия (АШСД). Обе группы исследователей сходятся во мнении, что нарушения функций микробиоты причастны к патогенезу БА и что их влияние на развитие нейродегенеративных заболеваний требует дальнейшего изучения [15, 16].

Влияние антибиотикотерапии на состав кишечной микробиоты и функционирование ЦНС

Качественные и количественные нарушения в микробиоте кишечника могут быть обусловлены не только пожилым возрастом, особенностями питания и образа жизни, но и индуцированы искусственно нерациональным применением антибактериальных препаратов. Множество исследований подтверждают влияние химиопрепаратов на состав микрофлоры: в контролируемом исследовании экспериментальному животному перорально каждые 12 ч вводили ванкомицин, метронидазол и ампициллин, затем сравнивали содержание в кале пробиотических микроорганизмов с контрольным образцом: после приема данных препаратов исследователи отметили замещение большей части микробиотической популяции *Bacteroides* на протеобактерии и бактерии рода *Pseudomonas* [17]. Результатом данных исследований стал вывод о значительном влиянии АШСД на кишечную микрофлору [16, 17].

Ряд исследователей экспериментально на животных воссоздали модель рутинной антибиотикотерапии [16]: препараты (меропенем, цефоперазон/сульбактам) давались перорально в течение 4 дней, по прошествии которых было проведено бактериологическое исследование кала в сравнении с контрольным образцом. В экспериментальном образце наблюдалось значительное снижение разнообразия флоры со снижением количества пробиотических микроорганизмов (*Lactobacillus*). Также в данном исследовании было отмечено параллельное повышение сывороточных воспалительных цитокинов, включая повышение концентрации VАСЕ1 – фермента, играющего ключевую роль в образовании β -амилоида. Данное повышение сохранялось и после прекращения введения антибиотиков, что указывает на развитие вялотекущего хронического системного воспаления.

Важную роль в нарушении нейротрофических механизмов при дисбиотических процессах играет тип антибиотика. Ванкомицин, неомицин и бацитрацин не абсорбируются из ЖКТ в системный кровоток, действуя только в пределах просвета кишки, а метронидазол и миноциклин всасываются и проникают через гематоэнцефалический барьер, непосредственно влияя на ЦНС (например, миноциклин способен ингибировать противовоспалительную функцию микроглии). Это позволяет оценить влияние АШСД на ЦНС объективнее: при приеме неабсорбируемых антибиотиков можно доподлинно изучить влияние изменения микробиоты на ЦНС, в то время как при приеме абсорбируемых антибиотиков необходимо также учитывать, кроме ассоциированных с микрофлорой эффектов, и непосредственное влияние антибиотика на ЦНС – такие данные, по мнению многих авторов, следует интерпретировать с осторожностью [18, 19].

Заключение

Влияние нарушений микробиоты кишечника на развитие БА по иммуноопосредованному механизму является перспективной и актуальной темой современности и заслуживает дальнейшего изучения. Уже сейчас есть убедительные доказательства того, что нарушения микробиоценологических связей между представителями микрофлоры кишечника играют важную роль в запуске каскада иммуновоспалительных системных реакций, которые по современным представлениям составляют основу патогенеза БА. Наиболее изучено влияние *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, являющихся продуцентами факторов защиты ЦНС, так что в современных реалиях при наличии широкого выбора антибиотиков назначать их следует только по адекватным показаниям, чтобы избежать дисбиотических нарушений.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», 2021 № 6

Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны»

В.В. Ковальчук

Центр медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко», Санкт-Петербург Россия

COVID-19 ухудшает течение цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), в том числе хронической ишемии головного мозга (ХИГМ). Препарат Актовегин давно и широко применяется в лечении ХИГМ, обладает антиоксидантным и эндотелиопротективным эффектом. Целесообразно изучить влияние терапии данным препаратом на клинические проявления ХИГМ у пациентов, перенесших COVID-19. Цель исследования – оценить эффективность Актовегина в лечении ХИГМ у пациентов, перенесших COVID-19.

Пациенты и методы. В исследование было включено 440 пациентов (234 женщины и 206 мужчин), перенесших COVID-19 и страдающих ХИГМ, средний возраст которых составил 67,8 года (от 54 до 85 лет). Все пациенты были разделены на две группы по 220 человек (1-я группа – получавшие, 2-я – не получавшие Актовегин). Все пациенты наблюдались в течение 90 дней, их состояние оценивалось по выраженности клинических проявлений ХИГМ с помощью специальных шкал и опросников.

Результаты и обсуждение. Через 90 дней наблюдения в 1-й группе пациентов частота жалоб на когнитивные нарушения, расстройство сна, головокружение, астению, нарушения эмоционального состояния и головную боль была достоверно ниже, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). Средние показатели по Краткой шкале оценки психического статуса, по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, по субъективной шкале оценки астении, по Шкале оценки субъективных характеристик сна Шпигеля улучшились значительно больше в 1-й группе пациентов, чем во 2-й ($p < 0,05$). Отсутствие нарушений качества жизни и их минимальная выраженность наблюдались в 1-й группе у 77,9 %, во 2-й группе – у 33,7 % ($p < 0,001$). Статистически значимые различия между группами пациентов наблюдались и в отношении нормализации эмоционального состояния по данным Шкалы Уэйкфилда и Шкалы Спилбергера–Ханина.

Заключение. На основе наблюдательного исследования отмечена эффективность Актовегина в лечении основных клинических проявлений ХИГМ у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; лечение; сосудистые заболевания головного мозга; хроническая ишемия головного мозга; когнитивные нарушения; Актовегин

Контакты: Виталий Владимирович Ковальчук; vikoval67@mail.ru

Для ссылки: Ковальчук В.В. Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):57–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1- 57-66

The role of the new coronavirus infection (COVID-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases. A competent choice of pathogenic treatment is the key to success in treatment and prevention. An expert's view from the 'red zone'

Kovalchuk V.V.

Saint Petersburg Centre of Medical Rehabilitation, N.A. Semashko City Hospital Thirty-Eight, Saint Petersburg, 7/2, Gospitalnaya St., liter A, Town of Pushkin, Saint Petersburg 196602, Russia

COVID-19 worsens the course of cerebrovascular diseases (CVD), including chronic cerebral ischaemia (CCI). The Actovegin drug, which has long been widely used in CCI treatment, has an antioxidant and endothelium protective

effect. It makes sense to study the effect of Actovegin therapy on the clinical manifestations of CCI in patients with a recent experience of COVID-19.

Objective: to evaluate Actovegin efficacy in the treatment of CCI in patients with a recent experience of COVID-19.

Patients and methods. The study included 440 patients (234 females; 206 male) with a recent experience of COVID-19, suffering from CCI, their average age being 67.8 years (from 54 to 85 years). All patients were broken down into two groups of 220 people (the patients in Group 1 were administrated Actovegin, the ones in Group 2 – were not). All patients were followed up for 90 days; their condition was assessed by the severity of clinical manifestations of CCI, using special scales and questionnaires.

Results and discussion. After 90 days of follow-up, the frequency of complaints of cognitive impairment, sleep disorder, dizziness, fatigue, emotional disorders, and headache in Group 1 was significantly lower than in Group 2 ($p < 0.05$). According to Mini-Mental State Examination (MMSE), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), and Spiegel Sleep Questionnaire (SSQ), the average indicators improved significantly more in Group 1 than in Group 2 ($p < 0.05$). The absence of quality of life impairment and their minimal severity were observed in Group 1 in 77.9 %; in Group 2 – in 33.7 % ($p < 0.001$). Statistically significant differences between the groups of patients were also observed in relation to emotional state recovery according to the Wakefield Questionnaire and the Spielberger State Trait Anxiety inventory.

Conclusion. The observational study demonstrated the efficacy of Actovegin in the treatment of main clinical manifestations of CCI in patients with recent COVID-19 experience.

Keywords: COVID-19; treatment; cerebrovascular diseases; chronic cerebral ischaemia; cognitive impairment; Actovegin

Contacts: Vitaly Vladimirovich Kovalchuk; vikoval67@mail.ru

For reference: Kovalchuk V.V. The role of the new coronavirus infection (COVID-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases. A competent choice of pathogenic treatment is the key to success in treatment and prevention. An expert's view from the 'red zone'. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):57–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66

Одной из наиболее острых медико-социальных проблем современного общества уже в течение года являются новая коронавирусная инфекция – COroNaVirus Disease 2019 (COVID-19) – и поиски путей адекватного ведения пациентов с данным заболеванием и его осложнениями. В конце 2019 г. были зарегистрированы первые случаи COVID-19 и выявлен ее возбудитель – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), представляющий собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, который может передаваться от человека к человеку [1]. С COVID-19 ассоциировано развитие таких неврологических заболеваний, как острая некротическая геморрагическая энцефалопатия, менингиты и энцефалиты, лейкоэнцефалопатия, сосудистые заболевания головного мозга, острые заболевания периферической нервной системы (синдром Гийена–Барре, синдром Миллера Фишера) [2–7].

Наиболее распространенными заболеваниями нервной системы, развивающимися или прогрессирующими на фоне COVID-19, являются сосудистые заболевания головного мозга (СЗГМ), как острые, так и хронические. К основным причинам возможного развития и прогрессирования СЗГМ у пациен-

тов, перенесших COVID-19, относятся [8–10]:

- 1) вызванные инфекционным процессом нарушения реологических свойств крови, а также коагулопатии, которые, в свою очередь, способствуют тромбоцитарным нарушениям и нарушениям факторов свертывания крови;
- 2) наблюдающийся при COVID-19 выраженный цитокиновый шторм;
- 3) развитие гипоксии различных органов, включая головной мозг;
- 4) макро- и микроангиопатии: эндотелиит, эндотелиальный тромбовоспалительный синдром – MicroCLOTs (от англ. microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thrombo-inflammatory syndrome – микрососудистый COVID-19 легочно-сосудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром).

Одним из ведущих механизмов развития сосудистых нарушений при COVID-19 является эндотелиальная дисфункция [11], на фоне которой нередко развиваются вторичные осложнения (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания – ДВС-синдром;

артериальные и венозные тромбозы и тромбоземболии), существенно усугубляющие течение COVID-19 и способные привести к смерти пациента [9, 12]. Вирус провоцирует развитие оксидативного стресса и энергодефицита в органах и тканях, включая головной мозг. COVID-19 способствует более быстрому развитию и более тяжелому течению хронических СЗГМ, о чем свидетельствуют и наш собственный опыт, и результаты ряда исследований [12–17].

Патогенетическая терапия хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, должна быть направлена на коррекцию эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, энергодефицита. Новых эффективных препаратов для лечения COVID-19 и прогрессирующих на его фоне хронических ЦВЗ не разработано. Поэтому необходимо рассмотреть возможности применения препаратов, известных в неврологической практике. В российской практике для лечения ХИГМ широко применяется препарат Актовегин (депротеинизированный гемодериват крови телят). Известно, что Актовегин обладает антиоксидантным и нейропротективным действием [18–21]. Данный препарат

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, получавших (1-я группа) и не получавших (2-я группа) Актовегин, n (%)

| Показатель | 1-я группа (n = 220) | 2-я группа (n = 220) | p |
|--|----------------------|----------------------|-------|
| Пол: | | | |
| женщины | 117 (53,2) | 117 (53,2) | 1,000 |
| мужчины | 103 (46,8) | 103 (46,8) | |
| Средний возраст, годы | 68,6 | 67,0 | 0,802 |
| Стадия ХИГМ: | | | |
| I | 84 (38,2) | 89 (40,5) | 0,753 |
| II | 116 (52,7) | 107 (48,6) | 0,622 |
| III | 20 (9,1) | 24 (10,9) | 0,865 |
| Степень тяжести течения COVID-19: | | | |
| Легкая | 25 (11,4) | 27 (12,3) | 0,886 |
| Средняя | 172 (78,2) | 176 (80,0) | 0,771 |
| Тяжелая | 23 (10,4) | 17 (7,7) | 0,697 |
| Степень поражения легочной ткани (согласно результатам КТ-исследования): | | | |
| КТ1 | 14 (6,4) | 17 (7,7) | 0,821 |
| КТ2 | 145 (65,9) | 134 (60,9) | 0,458 |
| КТ3 | 41 (18,6) | 48 (21,8) | 0,661 |
| КТ4 | 20 (9,1) | 21 (9,6) | 0,954 |
| Нарушение отдельных ВМФ: | | | |
| ориентация во времени | 170 (77,3) | 161 (73,2) | 0,579 |
| ориентация в пространстве | 148 (67,3) | 152 (69,1) | 0,753 |
| восприятие | 194 (88,2) | 201 (91,4) | 0,655 |
| концентрация внимания | 177 (80,5) | 172 (78,2) | 0,798 |
| память | 203 (92,3) | 205 (93,2) | 0,931 |
| речь | 128 (58,2) | 117 (53,2) | 0,488 |
| беглость речи | 144 (65,5) | 130 (59,1) | 0,387 |
| чтение | 106 (48,2) | 106 (48,2) | 1,000 |
| письмо | 143 (65,0) | 148 (67,3) | 0,723 |
| копирование | 77 (35,0) | 89 (40,5) | 0,404 |
| соединение цифр и букв | 133 (60,5) | 144 (65,5) | 0,437 |
| зрительно-конструктивные/ исполнительные навыки | 172 (78,2) | 163 (74,1) | 0,456 |
| называние | 73 (33,2) | 67 (30,5) | 0,668 |
| абстракция | 181 (82,3) | 189 (85,9) | 0,622 |
| отсроченное воспроизведение | 198 (90,0) | 204 (92,7) | 0,720 |
| Выполняли дыхательную гимнастику | 220 (100,0) | 220 (100,0) | 1,000 |
| Получали массаж | 67 (30,5) | 84 (38,2) | 0,267 |
| Проходили мягкотканную мануальную терапию | 26 (11,8) | 20 (9,1) | 0,701 |
| Проходили иглорефлексотерапию | 41 (18,6) | 46 (20,9) | 0,751 |
| Проходили психотерапию | 58 (26,4) | 58 (26,4) | 1,000 |
| Получали гипотензивную терапию | 188 (85,5) | 178 (80,9) | 0,487 |
| Получали антиагреганты и антикоагулянты | 220 (100,0) | 220 (100,0) | 1,000 |
| Получали противовирусные препараты | 220 (100,0) | 220 (100,0) | 1,000 |
| Получали антибиотикотерапию | 176 (80,0) | 172 (78,2) | 0,898 |
| Получали НПВП | 55 (25,0) | 45 (20,5) | 0,501 |
| Получали стероидные гормоны | 193 (87,7) | 196 (89,1) | 0,901 |
| Получали ингибиторы интерлейкина 6 | 9 (4,1) | 11 (5,0) | 0,922 |
| Получали противомаларийные препараты (гидроксихлорохин) | 64 (29,1) | 69 (31,4) | 0,772 |

Примечание. КТ – компьютерная томография; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

стимулирует функцию эндотелиальной синтазы оксида азота, что обеспечивает эндотелиопротективный эффект. Было показано, что Актовегин оказывает положительное влияние на реологические свойства эритроцитов, способствует увеличению зон активации нейрональных структур головного мозга и улучшает микроциркуляцию в головном мозге [22]. В связи с этим представляется целесообразным изучение эффективности и безопасности применения препарата Актовегин в лечении ХИГМ у пациентов, перенесших COVID-19.

Цель исследования – оценить эффективность препарата Актовегин в лечении ХИГМ у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Пациенты и методы

В исследование было включено 440 пациентов (234 женщины и 206 мужчин), перенесших COVID-19 и страдающих ХИГМ, средний возраст которых составил 67,8 года (от 54 до 85 лет). Все пациенты были разделены на две группы по 220 человек (1-я группа – получавшие, 2-я – не получавшие Актовегин), которые были стандартизированы по различным показателям, таким как возраст, пол, стадия ХИГМ и степень тяжести течения COVID-19, степень поражения легочной ткани, распространенность нарушений отдельных высших мозговых функций (ВМФ), а также проводимые виды и методы медикаментозной, физической и психотерапевтической реабилитации (принцип matched-controlled). Сравнительная характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Актовегин назначали в следующих дозировках по схеме:

- 800 мг в/в капельно N 2,
- затем 400 мг в/в капельно N 10,
- затем по 400 мг (2 таблетки) 3 раза в день (2,5 мес).

Исследование продолжалось 90 сут, включало три визита пациентов к врачу: 1-й визит (исходный) – до начала терапии; 2-й

визит – через 1 мес после начала терапии; 3-й визит (заключительный) – через 90 сут после начала терапии. У всех пациентов до лечения и на фоне лечения проводилась оценка следующих характеристик:

- 1) клинические симптомы ХИГМ (когнитивные нарушения – КН, несистемное головокружение, снижение работоспособности, расстройство сна, головная боль);
- 2) астенический синдром, который оценивался по Субъективной шкале оценки астении (The Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [23];
- 3) качество сна, которое определялось с помощью Шкалы оценки субъективных характеристик сна Шпигеля [24];
- 4) психоэмоциональное состояние, которое оценивалось по Шкале самооценки депрессии Уэйкфилда [25] и Шкале тревожности Спилбергера-Ханина [26];
- 5) когнитивные функции, которые определялись по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [27] и Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment test, MoCA) [28];
- 6) качество жизни пациентов, определяемое с помощью профиля влияния болезни (Sickness Impact Profile, SIP) [29, 30].

Критерии включения пациентов в исследование: 1) диагноз ХИГМ с нейровизуализационным подтверждением поражения головного мозга (лейкоароз, ишемические кисты, атрофия вещества головного мозга); 2) наличие хотя бы двух из пяти следующих жалоб: головная боль, головокружение, шум в голове, снижение работоспособности (головная боль, головокружение, шум в голове учитываются, если они отмечаются постоянно или не реже одного раза в неделю; снижение работоспособности фиксируется, если это существенно ска-

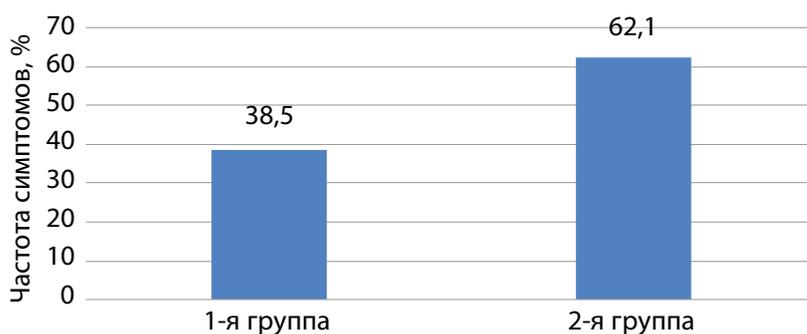


Рисунок 1. Частота встречаемости субъективных симптомов ХИГМ, протекающей на фоне COVID-19, на 90-й день терапии в зависимости от применения Актовегина

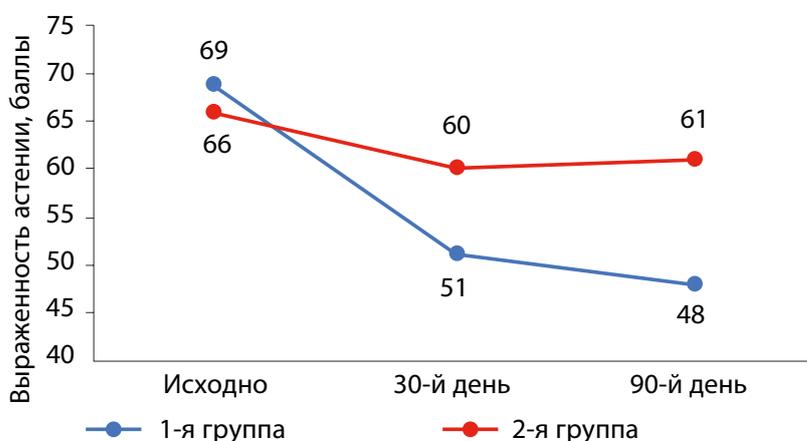


Рисунок 2. Выраженность астении, согласно Шкале оценки астении MFI-20, в зависимости от применения Актовегина. Различия между группами значимы, $p < 0,01$

зывается на повседневной жизни и/или профессиональной деятельности пациента и данная жалоба наблюдается не менее чем в течение последних 3 мес); 3) наличие подтвержденного методом полимеразной цепной реакции идентифицированного вируса SARS-CoV-2; 4) наличие, согласно результатам КТ-исследования, признаков вирусной пневмонии; 5) наличие астенического состояния согласно Субъективной шкале оценки астении MFI-20; 6) наличие умеренных и выраженных нарушений сна согласно Шкале оценки субъективных характеристик сна Шпигеля; 7) наличие выявленной с помощью Шкалы Уэйкфилда депрессии любой степени выраженности; наличие выявленной с помощью Шкалы тревожности Спилбергера-Ханина реактивной (ситуативной) и/или личностной тревожности умеренной и высокой степени выражен-

ности; 8) наличие выявленных с помощью шкал MMSE и MoCA КН любой степени выраженности; 9) качество жизни по Шкале профиля влияния болезни (Sickness Impact Profile) >55 баллов.

Критерии невключения пациентов в исследование: 1) наличие инсульта в анамнезе; 2) наличие грубых двигательных или сенсорных дефектов либо иных нарушений, которые потенциально могут затруднить оценку первичных или вторичных переменных; 3) наличие других клинически значимых неврологических и психических заболеваний.

Настоящее исследование является проспективным сравнительным и открытым. Исследование проводилось с 11.05.2020 г. по 31.12.2020 г. в условиях «красной зоны» Центра медицинской реабилитации Санкт-Петербургской больницы № 38 им. Н.А. Семашко,

сотрудники которого, равно как сотрудники, введенные в штатное расписание на время перепрофилирования Центра в инфекционный стационар (врачи, медицинские сестры, инструкторы ЛФК, младшие медицинские сестры), оказали существенную помощь автору исследования при его проведении.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета программ SPSS 18.0. Для сравнения качественных признаков и процентных соотношений использовались критерии независимости качественных (категориальных) признаков χ^2 , точный критерий Фишера и коэффициент неопределенности. Наличие зависимости между изучаемыми признаками признавалось, когда уровень значимости различий составлял $p < 0,05$. При частоте изучаемого события менее 5 наблюдений в одной из ячеек таблицы использование критерия χ^2 признавалось некорректным и требовалось использование точного критерия Фишера.

Результаты

Частота встречаемости основных субъективных симптомов ХИГМ к 90-му дню исследования среди пациентов, получавших Актотегин (1-я группа), была ниже и составляла 38,5 %, а среди пациентов 2-й группы – 62,1 % ($p < 0,01$; рис. 1).

На 30-й день терапии средний показатель астенизации, согласно Субъективной шкале оценки астении MFI-20, в 1-й группе снизился на 18 баллов, в то время как во 2-й группе – на 9 баллов (в 2 раза меньше; $p < 0,01$). Через 3 мес от начала терапии в 1-й группе показатель астении снизился еще на 3 балла, а во 2-й группе он, напротив, повысился на 1 балл (рис. 2).

Следующим важным моментом при ведении пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, является нормализация сна, который в значительной степени нарушается на фоне данного заболевания. Применение Актотегина в статистически значимой степе-

ни способствовало нормализации сна. Данная закономерность особенно ярко проявилась в течение 1-го месяца терапии, по окончании которого в 1-й группе сон статистически значимо улучшился. Так, средний общий балл по Шкале оценки субъективных характеристик сна Шпигеля в данной группе пациентов увеличился на 7 баллов, в то время как во 2-й группе соответствующий показатель увеличился на 2 балла. К концу 3-го месяца средний общий балл среди пациентов 1-й группы достиг 22 баллов, что соответствует здоровому сну, во 2-й группе – 17 баллов, что свидетельствует об умеренных нарушениях сна у этих пациентов ($p < 0,05$; рис. 3).

Применение Актотегина у пациентов с ХИГМ, протекающей на фоне новой коронавирусной инфекции, оказалось эффективным и в отношении когнитивных функций и эмоционального состояния. Так, в 1-й группе пациентов, согласно анализу по шкале MMSE, КН легкой степени выраженности и их отсутствие наблюдались у 59,1 % пациентов, а среди больных 2-й группы – у 35,0% ($p < 0,01$; табл. 2). В то же время деменция тяжелой степени наблюдалась у 3,2 % пациентов 1-й группы и у 20,45 % больных 2-й группы ($p < 0,05$; см. табл. 2).

По шкале MoCA в 1-й группе пациентов наблюдалась статистически значимая динамика улучшения состояния когнитивных функций – общий средний балл к концу 1-го месяца терапии повысился на 3 балла, в то время как в контрольной группе – на 1 балл (рис. 4). К концу 3-го месяца терапии средний балл в 1-й группе увеличился еще на 1 балл, а во 2-й группе в течение последних 2 мес динамики в состоянии когнитивных функций не наблюдалось. В 1-й группе состояние когнитивных функций в течение 3 мес исследования улучшилось на 4 балла, а во 2-й группе – на 1 балл ($p < 0,05$; см. рис. 4).

Использование Актотегина в статистически значимой степени способствует нормализации всех исследуемых когнитивных функ-

ций (табл. 3, 4). Наибольшее влияние применение данного препарата оказало на нормализацию и улучшение реализации зрительно-конструктивных/исполнительных навыков, ориентации, памяти и внимания.

По шкале MMSE в 1-й группе пациентов выраженное улучшение ориентации в пространстве наблюдалось у 85,1 %, ориентации во времени – у 71,8 %, памяти – у 72,4 %, концентрации внимания – у 67,2 % пациентов. Среди пациентов 2-й (контрольной) группы перечисленные улучшения наблюдались реже и были зафиксированы у 50,0 % ($p < 0,001$), 43,5 % ($p < 0,001$), 43,4 % ($p < 0,001$) и 39,0 % ($p < 0,01$) соответственно (см. табл. 3).

По шкале MoCA в 1-й группе выраженное улучшение выполнения зрительно-конструктивных навыков наблюдалось у 82,0 % пациентов, памяти – у 75,4 %, ориентации – у 74,1 %. Среди пациентов 2-й (контрольной) группы представленные нарушения наблюдались реже и были зафиксированы у 49,7 % ($p < 0,001$), 43,0 % ($p < 0,001$) и 47,8 % ($p < 0,01$) соответственно (см. табл. 4).

Статистически значимые различия между группами пациентов наблюдались в отношении нормализации эмоционального состояния. Депрессия по Шкале Уэйкфилда среди пациентов 1-й группы отсутствовала в 68,7 % случаев, во 2-й группе – в 51,7 % случаев ($p < 0,05$; табл. 5).

При наличии депрессии в 1-й группе легкая ее степень наблюдалась у 76,8 % пациентов, тяжелая степень – у 5,8 %, во 2-й группе аналогичные показатели составили 44,3 и 19,8 % ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно; см. табл. 5).

Актотегин в статистически значимой степени снижает уровень тревожности пациентов с ХИГМ, протекающей на фоне COVID-19, что особенно проявилось в отношении реактивной (ситуационной) тревоги.

Низкий уровень ситуационной тревожности (нормальные значения) в 1-й группе отмечался у 70,0 % пациентов, во 2-й группе

– у 38,6 % ($p < 0,01$); высокая степень выраженности тревоги не наблюдалась ни у одного пациента в терапевтической (1-й) группе и у 24,5 % в контрольной (2-й) группе ($p < 0,05$; табл. 6).

Как мы видим, очень низкая степень тревожности чаще встречается среди пациентов, не получавших Актовегин (см. табл. 6). Однако очень низкая степень тревожности (<12 баллов по Шкале тревожности Спилбергера–Ханина), напротив, характеризует выраженное нарушение эмоционального состояния, поскольку отражает наличие у пациента выраженной депрессии и состояния с крайне низким уровнем мотивации.

В 1-й группе отсутствие нарушений качества жизни и их минимальная выраженность наблюдались у 77,9 % пациентов, во 2-й группе – у 33,7 % ($p < 0,001$; рис. 5). Напротив, выраженные и грубые нарушения качества жизни отмечали 9,3 % пациентов в 1-й группе и 22,4 % – во 2-й ($p < 0,05$; см. рис. 5).

В 1-й группе отсутствие нарушений физических характеристик качества жизни, таких как уход за телом, перемещение, функциональная мобильность, и их минимальная выраженность наблюдались у 75,5 % больных, во 2-й группе – у 32,3 % ($p < 0,001$). Выраженные и грубые нарушения данных составляющих качества жизни отмечали 10,9 % пациентов 1-й группы и 24,1% – 2-й группы ($p < 0,05$; табл. 7).

Отсутствие нарушений психосоциальных аспектов качества жизни (эмоциональность, социальное взаимодействие, инициативность, энергичность поведения, общение) и их минимальная выраженность отмечались у 81,4 % пациентов 1-й группы и у 38,6 % больных 2-й группы ($p < 0,001$); выраженные и грубые нарушения данных составляющих качества жизни наблюдались соответственно у 6,8 и 17,3 % пациентов ($p < 0,05$; см. табл. 7).

В группе пациентов, получавших Актовегин, отсутствие нарушений бытовых характеристик качества жизни (работа, сон, отдых, досуг, питание, ведение домашнего хозяй-

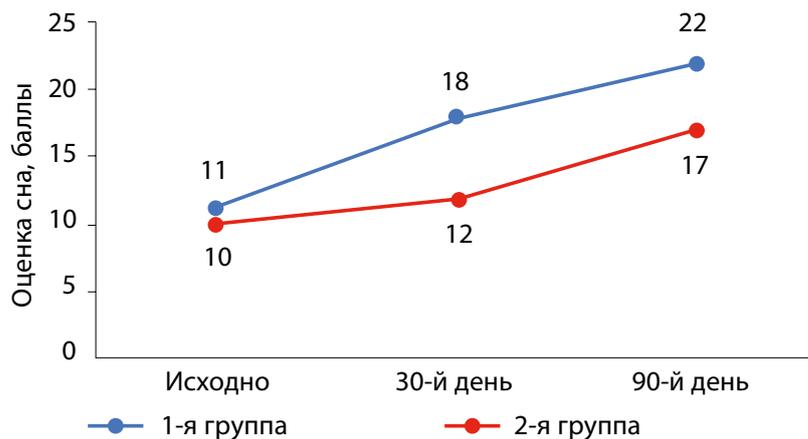


Рисунок 3. Состояние сна пациентов по Шкале оценки сна Шпигеля, в зависимости от применения Актовегина (в баллах). Различия между группами значимы, $p < 0,05$

Таблица 2. Распределение пациентов по степени выраженности КН по шкале MMSE в зависимости от применения Актовегина, n (%)

| Выраженность КН | 1-я группа (n = 220) | 2-я группа (n = 220) |
|----------------------------|----------------------|----------------------|
| Отсутствуют | 38 (17,3)* | 17 (7,7)* |
| Легкие КН | 92 (41,8)* | 60 (27,3)* |
| Деменция легкой степени | 41 (18,6) | 53 (24,1) |
| Деменция умеренной степени | 42 (19,1) | 45 (20,45) |
| Деменция тяжелой степени | 7 (3,2)* | 45 (20,45)* |

Примечание. Различия между группами статистически значимы, * – $p < 0,05$.



Рисунок 4. Состояние когнитивных функций, согласно шкале MoCA, в зависимости от применения Актовегина. Различия между группами значимы, $p < 0,05$

ства) и их минимальная выраженность наблюдались у 76,8 % больных, в контрольной группе данный показатель составляет 30,5 % ($p < 0,001$). Выраженные и грубые нарушения данных составляющих качества жизни отмечали 10,5 % пациентов в 1-й группе и 25,9 % – во 2-й группе ($p < 0,05$; см. табл. 7).

Обсуждение

Ведение пациентов с ХИГМ направлено на профилактику инсульта и предупреждение прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии. Лечение ХИГМ включает медикаментозную коррекцию имеющихся сердечно-сосудистых факторов (гиперто-

Таблица 3. Распределение пациентов в соответствии с улучшением различных ВМФ (по шкале MMSE) в зависимости от применения Актовегина, n (%)¹

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа |
|--------------------------------|---------------|---------------|
| Ориентация во времени | 122 (71,8)* | 70 (43,5)* |
| Ориентация в пространстве | 126 (85,1)* | 76 (50,0)* |
| Восприятие | 125 (64,4)*** | 96 (47,8)*** |
| Концентрация внимания | 119 (67,2)* | 67 (39,0)* |
| Память | 147 (72,4)* | 89 (43,4)* |
| Речь | 99 (77,3) | 84 (71,8) |
| Выполнение трехэтапной команды | 92 (53,5)*** | 67 (41,1)*** |
| Чтение | 91 (85,8)** | 70 (66,0)** |
| Письмо | 113 (79,0)*** | 101 (68,2)*** |
| Копирование | 61 (79,2)*** | 60 (67,4)*** |

Примечание. ¹Число пациентов, имеющих нарушение того или иного когнитивного показателя на момент начала исследования, представлено в табл. 1. Различия между группами статистически значимы: * – p < 0,001; ** – p < 0,01; *** – p < 0,05

Таблица 4. Распределение пациентов в соответствии с улучшением различных ВМФ (по шкале MoCA) в зависимости от применения Актовегина, n (%)¹

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа |
|--|---------------|---------------|
| Тест «соединение цифр и букв» | 117 (88,0)** | 97 (67,4)** |
| Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки | 141 (82,0)* | 81 (49,7)* |
| Называние | 46 (63,0)*** | 32 (47,8)*** |
| Память | 153 (75,4)* | 88 (43,0)* |
| Внимание | 108 (61,0)*** | 77 (44,8)*** |
| Речь | 97 (75,8)*** | 70 (59,8)*** |
| Беглость речи | 102 (70,8)*** | 76 (58,5)*** |
| Абстракция | 126 (69,6)*** | 100 (52,9)*** |
| Отсроченное воспроизведение | 124 (62,6)*** | 100 (49,0)*** |
| Ориентация | 126 (74,1)** | 77 (47,8)** |

Примечание. ¹Число пациентов, имеющих нарушение того или иного когнитивного показателя на момент начала исследования, представлено в табл. 1. Различия между группами статистически значимы: * – p < 0,001; ** – p < 0,01; *** – p < 0,05

Таблица 5. Распределение пациентов по наличию депрессии и ее выраженности в зависимости от применения Актовегина (согласно шкале Уэйкфилда), n (%)

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа |
|-----------------------------------|--------------|--------------|
| Отсутствие депрессии | 151 (68,7)** | 114 (51,7)** |
| Наличие депрессии | 69 (31,3) | 106 (48,3) |
| Итого | 220 (100,0) | 220 (100,0) |
| Степень депрессии при ее наличии: | | |
| легкая | 53 (76,8)* | 47 (44,3)* |
| средняя | 12 (17,4)** | 38 (35,9)** |
| тяжелая | 4 (5,8)** | 21 (19,8)** |
| Всего | 69 (100,0) | 106 (114) |

Примечание. Различия между группами статистически значимы: * – p < 0,001; ** – p < 0,05.

нической болезни, атеросклероза, мерцательной аритмии, сахарного диабета), соблюдение здорового образа жизни (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, достаточная физическая активность, поддержание нормальной массы тела, сбалансированная диета), когнитивный тренинг и применение препаратов, действие которых направлено на улучшение когнитивных функций [22]. Одним из таких препаратов является Актовегин, широко используемый в российской практике. Результаты представленного исследования согласуются с данными других авторов, которые отмечают эффективность и безопасность применения этого препарата при хронических ЦВЗ [31]. Российские исследования, включавшие пациентов с ХИГМ и сосудистыми КН, продемонстрировали эффективность Актовегина в отношении улучшения памяти и внимания, психоэмоционального состояния, снижения выраженности астении и нормализации сна [32–35]. Авторы зарубежных исследований также показали эффективность и безопасность применения Актовегина в лечении пациентов с ЦВЗ и КН разной степени выраженности, включая деменцию [36–38].

COVID-19 может провоцировать развитие и ухудшать течение сердечно-сосудистых болезней и ЦВЗ [39–43]. У пациентов с ХИГМ после перенесенной новой коронавирусной инфекции может наблюдаться прогрессирование сосудистого поражения головного мозга, развитие инсультов. В связи с этим адекватное лечение COVID-19 у пациентов с ХИГМ, эффективная профилактика и лечение осложнений, реабилитация больных данной категории являются в сегодняшней клинической практике весьма актуальными задачами [44, 45]. Одним из основных критериев эффективного ведения пациентов с ХИГМ, протекающей, прогрессирующей или развивающейся на фоне новой коронавирусной инфекции, является обеспечение патогенетической терапии, включая вышеперечисленные принципы лечения ХИГМ.

Заключение

Согласно результатам представленного исследования, терапия Актовегином способствует в статистически значимой степени снижению выраженности и распространенности проявлений ХИГМ, активизации пациентов, нормализации их сна, значительному улучшению когнитивных функций, нормализации эмоционального состояния и повышению качества жизни. Уменьшение выраженности астении является практически значимым аспектом, так как астения часто встречается среди пациентов, перенесших COVID-19, и замедляет возвращение человека к привычной жизни. Повышенная тревожность широко распространена среди пациентов, перенесших COVID-19, и в значительной степени препятствует проведению адекватной терапии, реабилитации, а также ухудшает качество жизни пациентов, в связи с чем снижение уровня тревожности пациентов на фоне применения Актовегина имеет существенное значение в комплексном их лечении.

Ограничениями данного исследования служат его наблюдательный характер, отсутствие рандомизации и плацебо-контроля, однако проведение плацебоконтролируемых исследований крайне сложно в условиях пандемии. Результаты проведенного исследования невозможно сопоставить с данными других исследований, поскольку не найдено публикаций по этой теме. Учитывая положительные результаты представленного исследования, целесообразно проведение дальнейших исследований по применению препарата Актовегин у пациентов с ХИГМ, перенесших COVID-19.

Список литературы:

1. Щелканов МЮ, Попова АЮ, Дедков ВГ и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020;10(2):221–46. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412 [Shchelkanov MYu, Popova AYu, Dedkov VG, et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). Infektsiya i immunitet. 2020;10(2):221–46. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412 (In Russ.)].
2. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. Radiology. 2020;296:E119–E120. doi: 10.1148/radiol.202011187
3. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis. 2020 May;94:55–8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Epub 2020 Apr 3.
4. Валикова ТА, Пугаченко НВ, Голикова НБ и др. Клинические проявления при энцефалите Бикерстаффа. Бюллетень сибирской медицины. 2011;(2):68–73. [Valikova TA, Pugachenko NV, Golikova NB, et al. Clinical manifestations in Bickerstaff encephalitis. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2011;(2):68–73 (In Russ.)].

Таблица 6. Распределение пациентов по наличию ситуационной тревожности и ее выраженности в зависимости от применения Актовегина (согласно Шкале тревожности Спилбергера–Ханина), n (%)

| Степень выраженности тревожности | 1-я группа (n = 220) | 2-я группа (n = 220) |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Очень низкая | 15 (6,8)** | 50 (22,7)** |
| Низкая | 154 (70,0)* | 85 (38,6)* |
| Умеренная | 51 (23,2) | 31 (14,1) |
| Высокая | 0** | 54 (24,5)** |
| Всего | 220 (100,0) | 220 (100,0) |

Примечание. Различия между группами статистически значимы: * – p < 0,01; ** – p < 0,05.

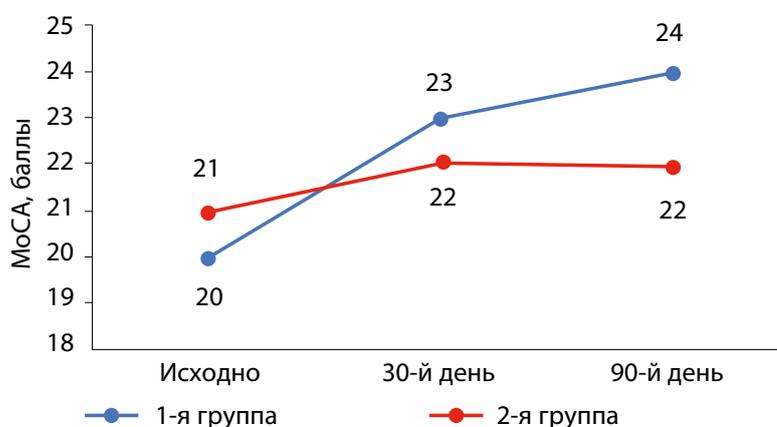


Рисунок 5. Качество жизни в соответствии с профилем влияния болезни (Sickness Impact Profile) в зависимости от применения Актовегина. Различия между группами значимы: * – p < 0,0001; ** – p < 0,001; *** – p < 0,05

Таблица 7. Распределение пациентов по степени выраженности физических, психосоциальных, бытовых аспектов качества жизни в группах с применением Актовегина и без него в соответствии с профилем влияния болезни (Sickness Impact Profile), n (%)

| Аспекты качества жизни | Отсутствие нарушений и минимальные нарушения | | Выраженные и грубые нарушения | |
|------------------------|--|----------------------|-------------------------------|----------------------|
| | 1-я группа (n = 220) | 2-я группа (n = 220) | 1-я группа (n = 220) | 2-я группа (n = 220) |
| Физические | 166 (75,5)* | 71 (32,3)* | 24 (10,9)** | 53 (24,1)** |
| Психосоциальные | 179 (81,4)* | 85 (38,6)* | 15 (6,8)** | 38 (17,3)** |
| Бытовые | 169 (76,8)* | 67 (30,5)* | 23 (10,5)** | 57 (25,9)** |

Примечание. Различия между группами статистически значимы: * – p < 0,001; ** – p < 0,05

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Актовегин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Нет

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Раствор для инъекций 40 мг/мл, 2 мл, 5 мл и 10 мл

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Кровь и органы кроветворения. Гематологические препараты другие. Код АТХ В06АВ

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В составе комплексной терапии:

- симптоматическое лечение когнитивных нарушений, включая постинсультные когнитивные нарушения и деменцию
- симптоматическое лечение нарушений периферического кровообращения и их последствий
- симптоматическое лечение диабетической полинейропатии (ДПН).

ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата Актовегин®
- общие противопоказания к инфузионной терапии: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация
- детский возраст до 18 лет
- пациентам с фенилкетонурией.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Не установлены.

Необходимые меры предосторожности при применении
Из-за возможности возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить пробную инъекцию (тест на гиперчувствительность). Затем, после первого применения препарата Актовегин®, все пациенты должны быть проверены на наличие симптомов гиперчувствительности. Рекомендуется проводить мониторинг этих пациентов в течение не менее 30 минут при наличии доступа к неотложной медицинской помощи в случае возникновения анафилаксии.

В случае электролитных расстройств (таких как гиперхлоремия и гипернатриемия, состояние при которых вы можете почувствовать чрезмерную жажду, мышечную слабость), указанные состояния должны быть соответствующим образом скорректированы.

Из-за наличия натрия в составе препарата, следует с осторожностью применять лицам, соблюдающим бессолевую диету.

Специальные предупреждения

Парентеральное введение препарата следует проводить в стерильных условиях.

Раствор для инъекций имеет слегка желтоватый оттенок. Интенсивность окраски может варьироваться от одной пар-

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя

РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от «16» ноября 2021 г.

№ N044813, N044814, N044821

тии к другой в зависимости от особенностей использованных исходных материалов, однако это не сказывается отрицательно на активности препарата или его переносимости. Не используйте непрозрачный раствор или раствор, содержащий частицы. После вскрытия ампулы раствор нельзя хранить.

Вспомогательные вещества с известным эффектом Фенилаланин

Данный лекарственный препарат содержит фенилаланин. Фенилаланин может быть вредным для пациентов с фенилкетонурией (ФКУ).

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит натрий. Следует иметь в виду в случае пациентов, находящихся на диете с низким содержанием соли (натрия). Калий

Данный лекарственный препарат содержит калий. Следует иметь в виду в случае пациентов с пониженной функцией почек или пациентов, находящихся на диете с контролируемым содержанием калия.

Применение в педиатрии

В настоящее время данные о применении препарата Актовегин® у лиц детского возраста отсутствуют, поэтому препарат не должен применяться у данной группы лиц.

Во время беременности или лактации

Актовегин® следует применять только в тех случаях, когда терапевтическая польза превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Влияние препарата Актовегин® на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не установлено.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Режим дозирования

Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями Вашего лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с Вашим лечащим врачом.

В зависимости от степени тяжести клинической картины, сначала следует вводить по 10-20 мл препарата внутривенно или внутриаптериально ежедневно; для дальнейшего лечения по 5 мл внутривенно или внутримышечно медленно, ежедневно или несколько раз в неделю. Для инфузионного введения от 10 до 50 мл препарата следует добавить к 200-300 мл основного раствора (изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы). Скорость инфузии около 2 мл/мин.

Для внутримышечных инъекций используют не более 5 мл препарата, который следует вводить медленно, поскольку раствор является гипертоническим.

Постинсультные когнитивные нарушения

В остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5-7 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения 6 месяцев.

Деменция

По 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 4 недель.

Нарушения периферического кровообращения и их последствия

По 800-2000 мг в сутки внутриа­териально или внутривенно капельно. Продолжительность лечения до 4 недель.

Для лечения пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей IIВ стадии по Фонтейну были изучены эффективность и безопасность применения препарата по 1200 мг внутривенно капельно в течение 2 недель с последующим переходом на таблетированную форму по 1-2 таблетки 3 раза в день до 10 недель.

Диабетическая полинейропатия

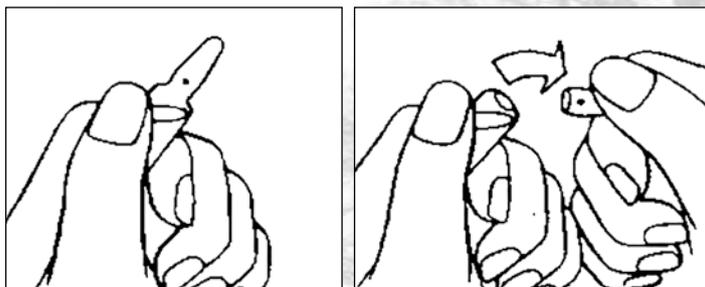
По 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день) продолжительность от 4 до 5 месяцев.

МЕТОД И ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

Актовегин®, раствор для инъекций, применяется внутримышечно, внутривенно (в том числе в виде инфузий) или внутриа­териально.

Рекомендации по использованию ампул с одной точкой излома:

1. Возьмите ампулу так, чтобы верхушка, содержащая метку, находилась сверху.
2. Осторожно постукивая пальцем и встряхивая ампулу, дать раствору из кончика ампулы стечь вниз.
3. Отломать верхушку ампулы, надавливая на метку.



Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Не было случаев передозировки препаратом Актовегин®.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Редко (встречаются у более 0,01 %, но менее 0,1 % пациентов)

- аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы шока).
- крапивница, внезапное покраснение.

Исключительно редко/ В единичных случаях и т.д. (встречаются у менее 0,001 % пациентов)

- миалгия

При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского

и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Состав лекарственного препарата

Один мл препарата содержит активное вещество – 40 мг депротеинизированного гемодеривата крови телят (в пересчете на сухое вещество) в виде Актовегин® концентрата 222.6 мг¹ вспомогательное вещество – вода для инъекций.

¹содержит около 26,8 мг натрия хлорида

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачный раствор желтоватого цвета.

ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 2, 5 или 10 мл препарата в бесцветные стеклянные ампулы с точкой разлома.

По 5 ампул вкладывают в пластиковую контурную ячейковую упаковку.

По 1 (для 5 мл и 10 мл) или 5 (для 2 мл) контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года. Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25° С.

Не выбрасывайте препараты в канализацию или с бытовым мусором. Уточните у работника аптеки, как избавиться от препаратов, которые больше не потребуются. Эти меры позволяют защитить окружающую среду.

Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Такеда Австрия ГмБХ., Австрия

Ст. Питер штрассе 25, 4020 Линц, Австрия Тел.: +43 732 6919 0

Факс: +43 732 65 60 66

Электронная почта: www.takeda.com

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Такеда Фармасьютикалс», Россия, 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Тел.: (495) 933-55-11

Факс: (495) 502-16-25

Электронная почта: russia@takeda.com

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

ТОО «Такеда Казахстан»

050040, Алматы, ул. Шашкина 44

Телефон: +7 727 244 40 04

Электронная почта: AE.AsiaCaucasus@takeda.com



5. Ельчанинов АП, Журавлев ПВ, Амосова НВ и др. Энцефалит Бикерстаффа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;(7):84-8. doi: 10.17116/jnevro20181187184 [Yelchaninov AP, Zhuravlev PV, Amosova NV, et al. Bickerstaff encephalitis. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2018;(7):84-8. doi: 10.17116/jnevro20181187184 (In Russ.)].
6. Gutierrez C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. Neurology. 2020. doi: 10.1212/WNL.00000000000009619. Epub 2020 April 17.
7. Dinkin M, Gao V, Kahan J, et al. COVID19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. Neurology. 2020 Aug 4;95(5):221-3. doi: 10.1212/WNL.00000000000009700. Epub 2020 May 1.
8. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.
9. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic Risk and Anticoagulant Therapy in COVID-19 Patients: Emerging Evidence and Call for Action. Brit J Haematol. 2020 Jun;189(5):846-7. doi: 10.1111/bjh.16727. Epub 2020 May 4.
10. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio A-M, et al. Microvascular COVID-19 Lung Vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome (MicroCLOTS): An Atypical Acute Respiratory Distress Syndrome Working Hypothesis. Crit Care Resusc. 2020;22(2):95-7.
11. Вознюк ИА, Ильина ОМ, Коломенцев СВ. COVID-19: Новые методы, актуальные рекомендации. Вестник восстановительной медицины. 2020;4(98):90-8. doi: 10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98 [Voznyuk IA, Il'ina OM, Kolomentsev SV. COVID-19: New Techniques, Relevant Recommendations. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2020;4(98):90-8. doi: 10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98 (In Russ.)].
12. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. N Engl J Med. 2020;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787
13. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. ChemRxiv. 2020. April 27. Available from: https://chemrxiv.org/articles/COVID19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolismby_Binding_to_Porphyrin/1938173 (accessed 12.05.2020).
14. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
15. Теплова НВ, Гришин ДВ. Коррекция эндотелиальной дисфункции при COVID-19. Медицинский алфавит. 2020;(22):56-9. doi: 10.33667/2078-5631-2020-22-56-59 [Teplova NV, Grishin DV. Correction of endothelial dysfunction in COVID-19. Meditsinskiy alfavit. 2020;(22):56-9. doi: 10.33667/2078-5631-2020-22-56-59 (In Russ.)].
16. Lee M-H, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 30;NEJMc2033369. doi: 10.1056/NEJMc2033369. Online ahead of print.
17. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. Stroke. 2020 Jul;51(7):2002-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335. Epub 2020 May 20.
18. Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW, et al. Actovegin: Biological Substance With Semicentennial History. Farmateka. 2012;6:20-7.
19. Густов АВ, Шмырев ВИ, Смирнов АА и др. Актовегин и инстенон в неврологической практике: Методические рекомендации. Нижний Новгород: НГМА; 2002. 68 с. [Gustov AV, Shmyrev VI, Smirnov AA, et al. Aktovegin i instenon v neurologicheskoy praktike: Metodicheskiye rekomendatsii [Actovegin and instenon in neurological practice: Methodological recommendations]. Nizhny Novgorod: NGMA; 2002. 68 p. (In Russ.)].
20. Reichel H, Weiss C, Leichtweiss HP. [The effects of a blood extract on the oxygen uptake of isolated artificially perfused kidneys and skeletal muscles in rats]. Arzneimittelforschung. 1965;15:756-7 (In Germ).
21. Elmlinger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro. Neuromolecular Med. 2011 Dec;13(4):266-74. doi: 10.1007/s12017-011-8157-7. Epub 2011 Oct 9.
22. Танашян ММ, Шабалина АА, Лагода ОВ и др. Мультиmodalный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга. Терапевтический архив. 2018;90(12):61-7 doi: 10.26442/00403660.2018.12.000010 [Tanashyan MM, Shabalina AA, Lagoda OV, et al. Multimodal approach to treatment of neurological complications of chronic brain ischemia. Terapevticheskiy arkhiv. 2018;90(12):61-7. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000010 (In Russ.)].
23. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. Psychosom Res. 1995 Apr;39(3):315-25. doi: 10.1016/0022-3999(94)00125-0
24. Полуэктов МГ. Инсомнии. В кн.: Сомнология и медицина сна: Национальное руководство. Москва: Медфорум; 2016. С. 298-318. [Poluektov MG. Insomnia. In: Somnologiya i meditsina sna: Natsional'noye rukovodstvo [Somnology and Sleep Medicine: National Guide]. Moscow: Medforum; 2016. P. 298-318 (In Russ.)].
25. Hickie I, Lloyd A, Wakefield D, Parker G. The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome. Brit J Psychiatry. 1990 Apr;156:534-40. doi: 10.1192/bjp.156.4.534
26. Карелин А. Большая энциклопедия психологических тестов. Москва: Эксмо; 2007. 416 с. [Karelin A. Bol'shaya entsiklopediya psikhologicheskikh testov [Big encyclopedia of psychological tests]. Moscow: Eksmo; 2007. 416 p. (In Russ.)].
27. Folstein M, Folstein S, McHugh P. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
28. Nasreddine Z, Phillips N, Bacdirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
29. Bergner M, Bobbitt R, Carter W, Gilson B. The Sickness Impact Profile: Development and Final Revision of a Health Status Measure. Med Care. 1981 Aug;19(8):787-805. doi: 10.1097/00005650-198108000-00001
30. Ковальчук ВВ, Хафизова ТЛ, Галкин АС. Применение нейрометаболической терапии в составе комплексной реабилитации пациентов после инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(11):61-6. [Koval'chuk VV, Khafizova TL, Galkin AS. The use of neurometabolic therapy in the complex rehabilitation of patients after stroke. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2014;(11):61-6 (In Russ.)].
31. Борискина ЛМ. Актовегин в терапии больных с когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга. Нервно-мышечные болезни. 2015;5(4):25-31. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-25-31 [Boriskina LM. Actovegin in the treatment of patients with cognitive impairment in chronic cerebral ischemia. Nervno-myshechnyye bolezni. 2015;5(4):25-31. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-25-31 (In Russ.)].
32. Михайлова НМ, Селезнева НД, Калын ЯБ и др. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спец-

- выпуски. 2013;113(7-2):69-76. Доступно по ссылке: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/7/031997-72982013728> [Mikhaylova NM, Selezneva ND, Kalyn YaB, et al. The effectiveness of Actovegin treatment in elderly patients with a syndrome of mild cognitive decline in vascular genesis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski. 2013;113(7-2):69-76. Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/7/031997-72982013728> (In Russ.)].
33. Захаров ВВ, Сосина ВВ. Возможности антигипоксантов в лечении умеренных когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. Лечащий врач. 2010;(3):87-91. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21546938> [Zakharov VV, Sosina VB. Possibilities of antihypoxants in the treatment of moderate cognitive impairments in patients with diabetes mellitus. Lechashchiy vrach. 2010;(3):87-91. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21546938> (In Russ.)].
 34. Остроумова ОД, Галеева НЮ, Первичко ЕИ. Коррекция когнитивных нарушений Актотегином у больных гипертонической болезнью. Больница – все для ЛПУ. Медицинский алфавит. 2012;(4):3-6. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18883322> [Ostroumova OD, Galeeva NYu, Pervichko EI. Correction of cognitive impairment with Actovegin in patients with essential hypertension. Meditsinskiy alfavit. 2012;(4):3-6. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18883322> (In Russ.)].
 35. Кольцова ЕА. Применение Актотегина для профилактики когнитивных нарушений после инсульта. Фарматека. 2018;5(358):66-70. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34998854> [Kol'tsova EA. The use of Actovegin for the prevention of cognitive impairment after a stroke. Farmateka. 2018;5(358):66-70. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34998854> (In Russ.)].
 36. Янсен В, Брукнер ГВ. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актотегин форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование). РМЖ. 2002;(12-13):543-6. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/lechenie_hronicheskoy_cerebrovaskul_yarnoy_nedostatochnosti_s_ispolzovaniem_dr_aghe_aktovegin_forte_dvoynoe_slepoe_place_bo_kontroliruemoe_issledovanie/ [Yansen V, Brukner GV. Treatment of chronic cerebrovascular insufficiency using Actovegin forte pills (double-blind, placebo-controlled study). RMZh. 2002;(12-13):543-6. Available from: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/lechenie_hronicheskoy_cerebrovaskul_yarnoy_nedostatochnosti_s_ispolzovaniem_draghe_aktovegin_forte_dvoynoe_slepoe_place_bo_kontroliruemoe_issledovanie/ (In Russ.)].
 37. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, et al. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. Stroke. 2017 May;48(5):1262-70. doi: 10.1161/STROKEA-HA.116.014321
 38. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. Pharmacopsychiatry. 1995 Jul;28(4):125-33. doi: 10.1055/s-2007-979604
 39. Бубнова МГ, Аронов ДМ. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. Пульмонология. 2020;30(5):688-99. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699 [Bubnova MG, Aronov DM. COVID-19 and cardiovascular disease: from epidemiology to rehabilitation. Pul'monologiya. 2020;30(5):688-99. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699 (In Russ.)].
 40. Белопасов ВВ, Яшу Я, Самойлова ЕМ, Баклаушев ВП. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020;11(2):60-80. doi: 10.17816/clinpract34851 [Belopasov VV, Yashu Ya, Samoylova EM, Baklaushev VP. Damage to the nervous system in COVID-19. Klinicheskaya praktika. 2020;11(2):60-80. doi: 10.17816/clinpract34851 (In Russ.)].
 41. Hernandez-Fernandez F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. Brain. 2020 Oct 1;143(10):3089-103. doi: 10.1093/brain/awaa239
 42. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. Am J Emerg Med. 2020 Jul;38(7):1549.e3-1549.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.024. Epub 2020 May 16.
 43. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. Lancet Psychiatry. 2020 Oct;7(10):875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X. Epub 2020 Jun 25.
 44. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. Eur J Pharmacol. 2020 Dec 15;889:173644. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644
 45. Wade DT. Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach. Clin Med (Lond). 2020 Jul;20(4):359-65. doi: 10.7861/clinmed.2020-0353

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Ковальчук В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1004-2162>

Характеристики пожилого пациента с когнитивными расстройствами в амбулаторной практике



А.В. Турушева¹, Т.А. Богданова¹, Е.В. Фролова¹, Д.Л. Логунов²

¹ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 78», Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: изучить частоту когнитивных расстройств (КР) у пациентов старше 65 лет, определить сопутствующие заболевания и факторы, влияющие на когнитивные функции (КФ).

Материал и методы: проведено одномоментное поперечное исследование сплошной выборки пациентов в возрасте 65 лет и старше, обратившихся за амбулаторной помощью с 24.10.2019 по 15.12.2019 в Санкт-Петербурге. Методы обследования включали: Монреальскую шкалу оценки когнитивного статуса (MoCA), гериатрическую шкалу депрессии, измерение артериального давления, изучение амбулаторных карт, оценку медикаментозного лечения, лабораторные исследования (клинический анализ крови, липидный спектр, гормональные исследования, уровень глюкозы, печеночных трансаминаз и креатинина).

Результаты исследования: частота умеренных когнитивных нарушений среди участников исследования составила 62,9 % (95 % ДИ 56–70), выраженных когнитивных нарушений – 8,2 %. После поправки на ковариаты артериальная гипертензия (АГ), острое нарушение мозгового кровообращения, жалобы на плохое качество сна, жалобы когнитивного характера, симптомы депрессии были ассоциированы со снижением КФ. Мужской пол был связан со снижением памяти ($p = 0,03$), АГ – со снижением общего балла по шкале MoCA, памяти ($p = 0,03$) и конструктивного праксиса ($p = 0,01$). Депрессия ассоциировалась со снижением общего балла по шкале MoCA и показателями внимания ($p < 0,01$), сахарный диабет (СД) – с ухудшением абстрактного мышления ($p = 0,01$), пониженный уровень гемоглобина – со снижением общего балла по шкале MoCA и памяти ($p < 0,01$). Прием β -адреноблокаторов был связан со снижением общего балла по шкале MoCA, результатов оценки беглости речи ($p = 0,01$), абстрактного мышления ($p < 0,01$) и памяти ($p < 0,01$).

Заключение: выявлена высокая частота КР среди пациентов пожилого и старческого возраста, обратившихся за амбулаторной помощью. Определена связь АГ, анемии, СД, симптомов депрессии и приема β -адреноблокаторов с ухудшением КФ в пожилом и старческом возрасте.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, когнитивные расстройства, деменция, факторы риска, скрининг когнитивных нарушений, MoCA.

Для цитирования: Турушева А.В., Богданова Т.А., Фролова Е.В., Логунов Д.Л. Характеристики пожилого пациента с когнитивными расстройствами в амбулаторной практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(10):618–622. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-618-622.

Characteristics of an elderly patient with cognitive impairments in outpatient practice

A.V. Turusheva¹, T.A. Bogdanova¹, E.V. Frolova¹, D.L. Logunov²

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

²City Outpatient Clinic No. 78, St. Petersburg, Russian Federation

Aim: to study the prevalence of cognitive impairments (CI) in patients over 65 y.o., determine concomitant diseases and factors affecting cognitive functions (CF).

Patients and Methods: a single-stage cross-sectional study of a continuous sample of patients (over 65 y.o. who applied for outpatient care from 24.10.2019 to 15.12.2019) in St. Petersburg was conducted. The study methods included: Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Geriatric Depression Scale (GDS), blood pressure (BP) test, the study of outpatient medical histories, assessment of pharmacological treatment, laboratory studies (clinical blood count, lipid profile, hormonal studies, blood glucose level, transaminases and creatinine level).

Results: the prevalence of mild cognitive impairment (MCI) among the study subjects was 62.9 % (95 % CI 5670), severe cognitive impairment (SCI) – 8.2 %. After covariate adjustment, hypertension, acute cerebrovascular accident (ACVA), complaints of poor sleep quality, subjective cognitive complaints, and depression symptoms were associated with a decrease in CF. The male sex was associated with a decrease in memory function ($p = 0.03$), hypertension – with a decrease in total CF, memory function ($p = 0.03$) and constructive praxis ($p = 0.01$), depression – with a decrease in

total CF and indicators of attention mechanism ($p < 0.01$), diabetes mellitus (DM) – with a decrease in thinking function ($p = 0.01$), reduced hemoglobin level – with a decrease in total CF and memory function ($p < 0.01$), β -blockers intake – with a decrease in total CF, the function of verbal fluency ($p = 0.01$), thinking ($p < 0.01$) and memory ($p < 0.01$).

Conclusion: the high prevalence of CI was revealed among elderly and senile patients who sought outpatient care. The association of hypertension, anemia, DM, depression symptoms and β -blockers intake with CF deterioration in the elderly and senile age was determined.

Keywords: elderly and senile age, cognitive disorders, dementia, risk factors, screening for cognitive impairment, MoCA.

For citation: Turusheva A.V., Bogdanova T.A., Frolova E.V., Logunov D.L. Characteristics of an elderly patient with cognitive impairments in outpatient practice. Russian Medical Inquiry. 2021;5(10):618–622 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-618-622.

Введение

Старение населения неразрывно связано с ростом распространенности когнитивных расстройств (КР). По данным Американской академии неврологии, КР, не достигающими стадии деменции, страдают 6,7 % пациентов в возрасте 60–64 лет, среди пациентов в возрасте 80–84 лет этот показатель вырастает до 25,2 % [1]. Результаты российских исследований свидетельствуют о том, что когнитивными нарушениями (КН) страдают от 34,5 % [2] до 90,7 % лиц старшей возрастной группы [3]. Умеренные КН (УКН) представляют собой моно- или полифункциональный дефект, субъективно осознаваемый и/или обращающий на себя внимание окружающих, подтвержденный результатами нейропсихологического тестирования, но не вызывающий дезадаптации, утраты независимости и самостоятельности [4]. По данным американских авторов, наблюдение за пациентами с УКН в течение двух лет показало, что частота перехода в деменцию составляет 14,9 % [1]. В руководстве Американской академии неврологии по УКН (2018) показано, что пациенты с потенциально обратимыми причинами КР вернулись к нормальному уровню когнитивных способностей в 14,4–55,6 % случаев после устранения таких факторов, как прием лекарственных средств, влияющих на когнитивные функции (КФ), синдром обструктивного апноэ сна, депрессия и другие заболевания [1]. Таким образом, активное выявление пациентов с КР может способствовать своевременной оценке прогноза, устранению факторов риска, началу лечения и предотвращению или замедлению процесса перехода заболевания в стадию деменции.

В России исследования, посвященные проблеме распространенности КР и ранней диагностике факторов риска развития деменции, пока ограничены и не дают надежной картины состояния здоровья пожилых людей в популяции. Поэтому изучение частоты КР, клинических и демографических характеристик этих людей представляется актуальным. Цель исследования: оценить частоту КР и клиничко-демографические характеристики пожилых людей с КР, обратившихся за амбулаторной помощью.

Материал и методы

Исследование было организовано на базе гериатрического отделения поликлиники № 78 Фрунзенского района Санкт-Петербурга. С помощью сплошной выборки в исследование было включено 194 пациента, обратившихся за амбулаторной помощью в период с 24.10.2019 по 15.12.2019. Критериями включения были возраст 60 лет и старше и наличие информированного добровольного согласия. Критерии исключения не применялись.

Всем участникам провели нейропсихологический скрининг при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивного статуса (MoCA) с диапазоном значений от 0 до 30 баллов [5]. Нормальный уровень КФ определялся, если участник набирал 26–30 баллов по MoCA, УКН определялись при сумме 18–25 баллов, выраженные когнитивные нарушения (ВКН) – при сумме 17 баллов и менее [6].

Симптомы депрессии оценивались при помощи гериатрической шкалы депрессии [7]. Сумма баллов больше или равная 5 указывала на возможную депрессию.

Данные о состоянии здоровья пациентов брали из амбулаторных карт. Всем участникам исследования измерялось артериальное давление (АД) (измерение АД в день исследования не было проведено 7,7 % ($n = 15$) участников), проводился учет лекарственной терапии, особенно препаратов с высоким риском когнитивного снижения (ингибиторы протонной помпы, бензодиазепины, β -адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты). Для выявления факторов риска развития КР проводилось анкетирование: оценивался семейный статус (пациент живет в семье или один), профессиональная деятельность и трудовая занятость, наличие жалоб когнитивного характера и нарушений сна. Всем участникам были проведены лабораторные исследования (клинический анализ крови, липидный спектр, гормональные исследования, содержание глюкозы, печеночных трансаминаз и креатинина). Однако у части пациентов не провели лабораторные исследования: уровень глюкозы не был определен у 1 % ($n = 2$), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – у 8,2 % ($n = 16$), общего холестерина – у 1 % ($n = 2$), тиреотропного гормона (ТТГ) – у 1 % ($n = 2$).

Статистический анализ данных проводился при помощи программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и MedCalc11/5/00 (Medcalc Software, Oostende). Средние значения и стандартное отклонение были рассчитаны для переменных с нормальным распределением. Для оценки межгрупповых различий применялись тест Манна – Уитни для независимых выборок и критерий χ^2 . Многофакторный анализ (простая и множественная логистическая и линейная регрессии)

использовался для оценки статистической значимости полученных результатов после поправки на пол, возраст и другие возможные конфаундеры.

Результаты исследования

Средний возраст участников исследования составил $75,2 \pm 6,9$ года. Женщин было 84,5 % ($n = 164$). Высшее образование имели 43 % ($n = 84$) участников, среднее профессиональное или среднее – 52 % ($n = 101$) и начальное – 5 % ($n = 9$). Всех пациентов, согласно результатам, полученным по шкале MoCA, разделили на 3 группы: группу без КН – 28,9 % ($n = 56$), группу с УКН – 62,9 % (95 % ДИ 56–70) ($n = 122$) и группу с ВКН – 8,2 % ($n=16$).

Пациенты с КН были старше. Средний возраст участников в группе без КН составил $72,2 \pm 6,6$ года, в группе с УКН – $75,9 \pm 6,6$ года, в группе с ВКН – $79,4 \pm 6,8$ года ($p < 0,0001$). Эти отличия оставались статистически значимыми и после поправки на пол и образование ($p = 0,000$). Частота КН среди мужчин составляла 76,7 % ($n = 23$), среди женщин – 70,1 % ($n = 115$). Средний балл за отсроченное воспроизведение был ниже у мужчин, чем у женщин: $1,5 \pm 1,5$ против $2,1 \pm 1,5$; мужчины на 18 % (95 % ДИ 1,1–36,6, $p = 0,0363$) реже, чем женщины, могли повторить все слова без подсказок и не могли эффективно пользоваться подсказками.

Симптомы депрессии были выявлены у 39,7 % ($n = 77$) участников. Пациенты с депрессией чаще встречались в группе с КН – 41,3 % ($n = 7$), чем в группе без КН – 35,7 % ($n = 20$). Симптомы депрессии были положительно ассоциированы с наличием КН ($p = 0,039$), но не имели связи с их выраженностью ($p = 0,093$). Пациенты с подозрением на депрессию имели более низкий средний балл при оценке функции внимания (обратный счет): $0,90 \pm 2,9$ против $0,75 \pm 0,43$. Среди участников, не выполнивших тест для оценки этой функции, пациентов с подозрением на депрессию было на 15,3 % (95 % ДИ 4,68–26,73, $p = 0,0040$) больше, чем участников

без депрессии. Эта зависимость оставалась статистически значимой после поправки на пол, образование, возраст, наличие жалоб и нарушений сна.

Доля пациентов с субъективным снижением КФ (снижение памяти, внимания, способности фокусироваться) составила 78,4 % ($n = 152$). В группе УКН и ВКН больные предъявляли жалобы чаще, чем в группе без КН, на 24,5 % (95 % ДИ 10,67–38,68, $p = 0,0003$) и на 26,8 % (95 % ДИ 0,52–42,68, $p = 0,0464$) соответственно. Разница оставалась статистически значимой после поправки на возраст, пол, образование и нарушение сна.

Жалобы на нарушение сна предъявляли 68 % ($n = 132$) пациентов. Степень КН была также положительно ассоциирована с нарушением сна ($p = 0,008$). В группе с КН такие пациенты составили 71 % ($n = 98$), а в группе без КН – 60,7 % ($n = 56$), однако достоверной разницы между группами не было. Доля пациентов с нарушениями сна была на 26,8 % (95 % ДИ 0,52–42,68, $p = 0,0464$) больше в группе ВКН – 87,5 % ($n = 14$), чем в группе без КН – 60,7 % ($n = 34$). Разницы в частоте предъявляемых жалоб на нарушение сна в группах без КН и с УКН найдено не было.

По данным амбулаторных карт и анамнеза, АГ была выявлена у 69,1 % ($n = 134$) пациентов, однако в день исследования АД $>140/90$ мм рт. ст. было зафиксировано только у 41,8 % ($n = 81$). Мы не выявили связи уровня систолического и диастолического (АД) на момент тестирования с наличием КН. Доля пациентов с АГ в группе с КН была на 14,3 % (95 % ДИ 5,41–22,14, $p = 0,0020$) больше, чем в группе без КН. АГ была положительно ассоциирована с наличием КН ($p < 0,05$), но не имела связи с их выраженностью ($p = 0,156$). Пациенты с АГ (по данным амбулаторных карт) имели средний балл по шкале MoCA ниже, чем больные без АГ: $22,9 \pm 4,0$ против $24,6 \pm 3,4$ соответственно ($p = 0,005$). Пациенты с АГ имели более низкий средний балл при отсроченном

воспроизведении: $1,7 \pm 1,5$ против $2,4 \pm 1,5$ и на 14,1 % (95 % ДИ 0,95–24,81, $p = 0,0359$) реже могли повторить все слова без подсказок, но эффективно пользовались подсказками. При выполнении заданий на конструктивный праксис (рисование куба) пациенты с АГ имели более низкий средний балл: $0,7 \pm 0,5$ против $0,9 \pm 0,4$ и на 16 % (95 % ДИ 3,0–27,0, $p = 0,0174$) чаще затруднялись при выполнении этого задания по сравнению с пациентами без АГ.

Доля участников исследования, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), составила 7,7 % ($n = 15$). Среди них 66,7 % ($n = 10$) имели АГ в анамнезе. Однако достоверной разницы по уровню КН между группами с АГ и без АГ среди пациентов, перенесших ОНМК, выявлено не было. В группе с ВКН было на 18,4 % (95 % ДИ 2,47– 43,11, $p = 0,0146$) больше пациентов с ОНМК, чем в группе с УКН, и на 19,6 % (95 % ДИ 2,12–44,35, $p = 0,0207$) больше, чем в группе без КН.

Уровень общего холестерина $>5,2$ ммоль/л имели 68,6 % ($n = 133$) пациентов, а ЛПНП $>2,9$ ммоль/л – 72,2 % ($n = 140$), но достоверных различий по уровню КН между группами с повышенным и нормальным уровнем общего холестерина и ЛПНП не было ($p > 0,05$).

По данным амбулаторных карт и анамнеза, заболевания щитовидной железы (ЩЖ) имели 20,1 % ($n = 39$) пациентов. В ходе исследования у 32,5 % ($n = 63$) участников уровень ТТГ был выше 4,94 мкМЕ/л. Из них у 34,8 % ($n = 54$) пациентов повышенный уровень ТТГ был выявлен впервые. Достоверной разницы по уровню КН между группами с нормальным и повышенным уровнем ТТГ выявлено не было ($p > 0,05$).

Сахарный диабет (СД) имели 19,1 % ($n = 37$) пациентов, уровень глюкозы выше 6,1 ммоль/л был выявлен у 23,2 % ($n = 45$).

Из них 16,6 % ($n = 26$) пациентов не имели СД в анамнезе. Уровень глюкозы на момент тестирования не был связан с наличием КН ($p > 0,05$). Однако пациенты с уста-

новленным диагнозом СД и повышенным содержанием глюкозы в крови имели более низкий средний балл при исследовании абстрактного мышления: $1,05 \pm 0,85$ против $1,43 \pm 0,69$, они на 20 % (95 % ДИ 2,46–42,85, $p = 0,0200$) чаще, чем пациенты без СД, не справлялись с этим заданием. Ассоциация оставалась статистически значимой и после поправки на пол, возраст, образование, сопутствующие заболевания и прием лекарственных препаратов ($p = 0,035$).

Анемия (по данным амбулаторных карт) была выявлена у 6,7 % ($n = 13$) пациентов, уровень гемоглобина ниже 120 г/л зарегистрирован у 12,2 % ($n = 20$) женщин, а уровень гемоглобина менее 130 г/л – у 20 % ($n = 6$) мужчин. Причем среди этих пациентов у 12,2 % ($n = 22$) пониженный уровень гемоглобина был выявлен впервые. Средний балл по шкале МоСА у пациентов с низким уровнем гемоглобина был ниже, чем в группе с нормальным уровнем гемоглобина, и составил $22,4 \pm 5,1$ и $23,6 \pm 3,7$ балла соответственно, однако достоверной разницы между группами не было выявлено ($p > 0,05$). При проверке отсроченного воспроизведения пациенты с низким уровнем гемоглобина демонстрировали более низкий средний балл: $1,8 \pm 1,7$ против $2,0 \pm 1,5$ и на 31,2 % (95 % ДИ 11,57–49,51, $p = 0,0009$) чаще не могли эффективно воспользоваться подсказками. Эта ассоциация оставалась статистически значимой и после поправки на пол и возраст ($p = 0,008$).

В ходе исследования было оценено влияние принимаемых препаратов на КФ. Пациенты, принимавшие β -адреноблокаторы, имели более низкий общий балл по шкале МоСА по сравнению с остальными пациентами: $22,1 \pm 4,4$ против $24,0 \pm 3,4$ и более низкий средний балл при оценке беглости речи (проба на литеральные ассоциации): $0,5 \pm 0,5$ против $0,7 \pm 0,5$ и на 18,4 % (95 % ДИ 4,06–32,37, $p = 0,0115$) чаще не могли назвать достаточное количество слов при выполнении этого задания; имели

меньший балл при исследовании абстрактного мышления: $1,1 \pm 0,8$ против $1,4 \pm 0,6$ и на 18,1 % (95 % ДИ 6,65–30,78 %, $p = 0,0012$) чаще не справлялись с этим заданием; имели более низкий средний балл при исследовании отсроченного воспроизведения: $1,4 \pm 1,4$ против $2,2 \pm 1,5$ и на 19 % (95 % ДИ 5,8–32,53, $p = 0,0040$) реже могли повторить все слова без подсказок, хотя подсказки помогали справиться с заданием. Эти ассоциации оставались статистически значимыми после поправки на пол, возраст, образование и сопутствующие заболевания.

Обсуждение

По результатам проведенного исследования, мужской пол, СД, АГ, анемия, прием β -адреноблокаторов и жалобы ассоциировались с КР. Кроме того, пациенты с КР чаще предъявляли жалобы на нарушение сна и имели проявления депрессии.

Проведенный нами анализ показал, что частота КН среди мужчин и женщин была одинаковой, тем не менее женщины достоверно лучше мужчин справлялись с заданием на отсроченное воспроизведение: они чаще могли повторить все слова без подсказок, эффективность применения подсказок также была выше. Наши данные согласуются с данными исследований, в которых показано, что женщины превосходили мужчин по состоянию слуховой памяти, в то время как мужчины лучше выполняли визуальные задачи на память (воспроизведение по памяти ранее показанных предметов) [8].

При анализе уровня образования и профессиональной деятельности пациентов статистически значимых различий между группами с КН и без КН выявлено не было. Наши результаты не совпадают с выводами крупного мета-анализа, включившего данные более 430 000 проживающих дома амбулаторных пациентов, в котором были продемонстрированы убедительные доказательства того, что высокий уровень образования связан со значительным снижением

как распространенности, так и заболеваемости болезнью Альцгеймера (БА) и сосудистой деменцией [9]. Отсутствие связи КР с уровнем образования в нашем исследовании можно объяснить недостаточной его мощностью.

Как показало наше исследование, пациенты с КР достоверно чаще предъявляли жалобы на КН, имели неудовлетворительное качество сна и симптомы депрессии. Это согласуется с данными мета-анализа, включившего более 29 000 участников, наблюдавшихся амбулаторно и в стационаре, где было продемонстрировано, что в течение года состояние 2,3 % пожилых пациентов с такого рода жалобами будет прогрессировать до стадии деменции и 6,6 % – до УКН [10].

Анализ полученных данных показал, что частота АГ у лиц с КН значительно выше. Участники с АГ демонстрировали более низкий общий балл за счет снижения функции кратковременной памяти и конструктивного праксиса при рисовании трехмерной фигуры. Связь между АГ и КН была подтверждена и в других исследованиях, продемонстрировавших наличие корреляции между развитием АГ в среднем возрасте и снижением когнитивных функций в позднем возрасте [11]. Тем не менее связь АГ, возникшей в позднем возрасте, с когнитивным снижением менее понятна. АГ является независимым фактором риска развития ОНМК как по ишемическому, так и по геморрагическому типу, а также «немых» инфарктов головного мозга [12, 13]. Связь между ОНМК в анамнезе, АГ и КН подтверждена и в нашем исследовании. Пациенты с ВКН достоверно чаще переносили инсульт, чем участники из других групп. По данным исследований, частота возникновения деменции у пожилых людей увеличивается с 10 % через 1 год до 32 % через 5 лет после перенесенного ОНМК [14].

Данные о связи функции ШЖ и КН в пожилом возрасте противоречивы. В нашем исследовании мы не обнаружили разницы в частоте КН в группах с повышенным и нор-

мальным уровнем ТТГ. Результаты нашего исследования согласуются с данными крупного популяционного исследования, включившего путем случайной выборки 5233 человека в возрасте от 70 до 89 лет, наблюдавшихся амбулаторно и в стационаре [15]. Однако известное Фремингемское исследование показало, что после 13 лет наблюдения у женщин, имевших низкий уровень ТТГ (менее 1,0 мЕ/л) и высокий уровень ТТГ (более 2,10 мЕ/л), в 2,39 и в 2,15 раза соответственно чаще был риск развития БА [16].

В нашем исследовании пациенты с СД и повышенным содержанием глюкозы в крови достоверно хуже справлялись с заданиями на функцию мышления. Это коррелирует с рядом исследований, в которых показано, что высокий уровень глюкозы в крови положительно ассоциирован с ухудшением оперативной памяти и исполнительских функций, развитием сосудистой деменции и БА [17]. Данные Роттердамского и Канадского исследований проживающих в семье лиц в возрасте от 55 лет, а также пациентов, находящихся в учреждениях долговременного ухода, показали, что у больных СД риск развития деменции и БА был в 1,7–2 раза выше, чем у пациентов без СД [18, 19].

В нашем исследовании пациенты с низкой концентрацией гемоглобина демонстрировали меньший общий балл по шкале MoCA и при оценке функции отсроченного воспроизведения. Это соотносится с данными крупномасштабного исследования CHARLS [20]. Связь между анемией, показателями суммарной оценки КФ и эпизодической памятью оставалась значимой после поправки на пол, образование, наличие депрессии и АГ. В Роттердамском популяционном ис-

следовании (12 305 человек 45 лет и старше, проживающих дома) было показано, что как повышенный, так и пониженный уровни гемоглобина на исходном уровне были ассоциированы с 34 % риском развития деменции различного типа [21].

Мы выявили, что участники, принимавшие β-адреноблокаторы, имели более низкий общий балл по шкале MoCA, а при оценке отдельных КФ такие пациенты достоверно хуже справлялись с заданиями на литеральные ассоциации, абстрактное мышление и отсроченное воспроизведение. После поправки на пол, возраст, образование и сопутствующие заболевания, которые могут влиять на КФ, ассоциация оставалась статистически значимой. Похожие данные получены при анализе влияния терапии различными лекарственными средствами на КФ. Пациенты в возрасте от 37 до 73 лет, проживающие дома, принимавшие атенолол и пропранолол, имели достоверно более низкую скорость реакции [22]. В другом исследовании, включившем 64 амбулаторных пациента в возрасте от 48 до 93 лет, не было обнаружено влияния приема β-адреноблокаторов на КФ пациентов без КН, но продемонстрировано снижение КФ и памяти у пациентов с КР при приеме β-адреноблокаторов [23].

Ограничением нашего исследования является небольшой размер выборки – 194 пациента, кроме того, были включены только те пациенты, которые могли самостоятельно прийти в поликлинику. Это не позволяет нам объективно оценить распространенность КН в популяции пожилых людей в целом. К сожалению, мы не выполняли МРТ головного мозга для выявления патологических изменений. Также надо принять во внимание,

что часть сведений о приеме лекарственных средств мы брали из амбулаторных карт, а часть получали от самих пациентов, в связи с чем мы не можем быть уверены в том, что имели полную и достоверную информацию о принимаемых пациентами медикаментах.

Сильной стороной нашей работы является то, что нами была обследована сплошная выборка из пациентов, которые пришли на амбулаторный прием. Мы использовали широкий спектр исследований: нейропсихологическое тестирование, оценивали проявления и выраженность депрессии, изучали амбулаторные карты, проводили анкетирование, а также лабораторные исследования. Это позволило нам подробно изучить клинико-демографические характеристики участников.

Выводы:

1. Среди пожилых людей, обратившихся за амбулаторной помощью, наблюдалась высокая частота КН.
2. Большинство пациентов предъявляли жалобы на нарушение сна, на снижение КФ и имели симптомы депрессии.
3. Уровень образования, а также показатели ТТГ, общего холестерина и ЛПНП в сыворотке крови не оказывали влияния на КФ участников исследования.
4. Мужской пол, СД, АГ, ОНМК, анемия, прием β-адреноблокаторов, нарушения сна, депрессия были ассоциированы с наличием КН (снижение функции памяти, внимания, абстрактного мышления, беглости речи) в пожилом и старческом возрасте.

Список литературы находится в редакции

DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19

Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

О.В. Воробьева
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

Цель обзора: представить клинические особенности, патогенетические механизмы и подходы к терапии Long COVID-19.

Основные положения. Long COVID-19 определяет совокупность хронических симптомов, которые могут возникнуть у пациентов после разрешения острого COVID-19. Этим состояниям свойственны разные типы и комбинации клинических симптомов в различные временные периоды. Обычно выделяют две группы симптомов: легочные симптомы и совокупность симптомов, сходных с синдромом хронической усталости. Обсуждаются возможности рационального комплексного лечения Long COVID-19.

Заключение. Сложная симптоматика Long COVID-19 требует комплексного лечения, выбор основных препаратов должен основываться на их влиянии на ведущие/целевые симптомы (респираторные, интолерантность к нагрузке, когнитивные нарушения и т.д.). Нами представлен примерный алгоритм выбора комплексной терапии Long COVID-19.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, Long COVID-19, постковидные респираторные симптомы, синдром хронической усталости, лечение.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Воробьева О.В. Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 13–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19

Combined Therapy of COVID-19 Infection Consequences

O.V. Vorob'eva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

Objective of the Review: To present clinical characteristics, pathogenic mechanisms and therapies of Long COVID-19.

Key Points. Long COVID-19 is a set of chronic symptoms, which can be recorded in patients after acute COVID-19.

These conditions are characterised by various types and combinations of clinical symptoms during various periods of time. Usually, there are two groups of symptoms: pulmonary symptoms and a set of symptoms similar to chronic fatigue syndrome. Balanced combined therapies of Long COVID-19 are discussed.

Conclusion. Complex symptoms of Long COVID-19 require specific therapy; primary medications should be selected depending on their effect on primary/target symptoms (pulmonary, intolerance to exertion, cognitive disorders, etc.).

We present a rough algorithm of a combined Long COVID-19 therapy.

Keywords: COVID-19 pandemic, Long COVID-19, post-COVID respiratory symptoms, chronic fatigue syndrome, therapy.

Conflict of interest: The author declares that she does not have any conflict of interests.

For citation: Vorob'eva O.V. Combined Therapy of COVID-19 Infection Consequences. Doctor.Ru. 2021; 20(5): 13–19. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19

Пандемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, оказала беспрецедентное влияние на здоровье населения Земли. Хотя симптомы коронавируса могут быстро проходить у большинства людей, некоторые страдают от долгосрочных последствий заболевания. После эпиде-

мий коронавирусных инфекций, с которыми ранее сталкивалось человечество, также были описаны их отдаленные последствия. У выживших после перенесенных ранее коронавирусных инфекций, включая атипичную пневмонию (2003) и ближневосточный респираторный синдром (2012), наблюдалась

аналогичная совокупность устойчивых симптомов, что усиливает настороженность в отношении клинически значимых последствий COVID-19 [1, 2].

Накопившиеся к настоящему времени факты свидетельствуют, что пост-COVID-состояния – это широкий спектр новых, возвра-

щающихся или продолжающихся проблем со здоровьем, с которыми люди могут столкнуться более чем через 4 недели после первого заражения вирусом SARS-CoV-2. Даже люди, у которых отсутствовали симптомы, когда они были инфицированы, могут иметь пост-COVID-19 состояния. Им свойственны разные типы и комбинации клинических симптомов в различные временные периоды.

В отношении острого COVID-19 существует общепризнанная категоризация болезни, основанная на тяжести заболевания. Острый COVID-19 включает бессимптомное, легкое, умеренное, тяжелое и критическое течение. Напротив, категоризация отдаленных последствий COVID-19 находится в стадии активного обсуждения. В настоящее время не существует общепринятой временной границы, определяющей начало болезни. Большинство исследователей согласны, что пролонгация болезни для COVID-19 начинается через 3 недели после появления симптомов.

Оценка временного периода острой фазы в 3–4 недели базируется на клинической картине, способности вируса к репликации в течение 10 (максимум 20) дней от момента появления первых симптомов¹ и средней продолжительности положительной ПЦР в течение 24 дней у пациентов с симптомами [3].

Предлагается «хронический COVID-19» рассматривать как стойкую симптоматику, продолжающуюся более 12 недель после появления первых симптомов [4]. Наблюдение за большим количеством больных с последствиями COVID-19 позволило выделить несколько этапов коронавирусной инфекции.

- Острый COVID-19 включает признаки и симптомы до 4 недель после начала заболевания.
- Продолжающийся симптоматический COVID-19: симптомы в период от 4 до 12 недель после начала заболевания.
- Синдром пост-COVID-19: признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции, продолжают более 12

недель и не объясняются другим диагнозом.

- Хронический COVID/Long COVID-19, который включает как продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 недель), так и синдром пост-COVID-19 (12 недель и более).

Результаты больших эпидемиологических исследований последствий коронавирусной инфекции пока недоступны, но в большинстве национальных исследований распространенность соответствует данным, приведенным в обсервационном когортном исследовании V. Chopra и соавт. Авторы показали, что у 32,6 % пациентов наблюдались стойкие симптомы, из них у 18,9 % имелись новые или ухудшившиеся симптомы [5]. Совсем недавно Long COVID-19 (постковидный синдром) признан ВОЗ всемирной проблемой здравоохранения и зарегистрирован в МКБ-10 и МКБ-11 как отдельная нозологическая единица под кодом «для экстренного использования» (U09.9 Post-COVID-19).

Патофизиология COVID-19

Основные патофизиологические механизмы острого COVID-19 включают прямую вирусную токсичность, повреждение эндотелия и микрососудов, нарушение регуляции иммунной системы с формированием системного воспалительного ответа, гиперкоагуляцию с последующим тромбозом *in situ* и макротромбозом и дисфункцию пути ангиотензин-превращающего фермента 2 с активацией классической прооксидантной оси ангиотензин-рениновой системой и развитием окислительного стресса.

Возможные механизмы, влияющие на патофизиологию хронического COVID-19, включают вирус-специфические патофизиологические изменения, иммунологические аберрации и воспалительное повреждение в ответ на острую инфекцию и ожидаемые последствия посткритического заболевания. Патофизиология синдрома после интенсивной терапии многофакторна и включает микрососудистую ишемию, неподвижность и метаболиче-

ские изменения во время критического периода заболевания [6].

Клинические проявления Long COVID-19

Как правило, исследователи выделяют две основные группы симптомов Long COVID-19. Первая группа – это в основном респираторные симптомы, такие как кашель и чувство одышки, но также включает усталость и головные боли. Наши собственные предварительные данные, основанные на опросе врачей-терапевтов, показали, что респираторные симптомы беспокоят каждого десятого пациента. Вторая группа – полисистемные симптомы, свидетельствующие о поражении/дисфункции многих систем организма, включая ЦНС, сердце, мозг и кишечник, усиливающиеся после физических или умственных нагрузок:

- усталость;
- одышка или затрудненное дыхание;
- кашель;
- боли в суставах;
- боль в грудной клетке;
- проблемы с памятью, концентрацией внимания («мозговой туман») или сном;
- боль в мышцах или головная боль;
- учащенное сердцебиение;
- потеря чувства запаха или вкуса;
- депрессия или тревога;
- ощущение жара;
- головокружение при вставании, ортостатическая интолерантность.

Согласно нашим данным, доминирующим симптомом является чувство усталости и/или общей слабости, о котором сообщали 24,7 % пациентов, называя усталость/слабость в качестве главного негативного симптома.

Легочные последствия COVID-19

Как и при других респираторных инфекциях, кашель – ключевой симптом COVID-19 в острой фазе, который сохраняется и в постинфекционной фазе. Кашель не только беспокоит пациента, но и стигматизирует его как источник

инфекции, что приводит к социальной изоляции. В отличие от кашля, который сохраняется после простуды или гриппа, хронический кашель при пост-COVID-синдроме обычно сопровождается другими мультисистемными проявлениями, которые могут указывать либо на многофакторный патогенез, либо на общие механизмы, лежащие в основе этих симптомов. Сопутствующие усталость, одышка, боль и кашель могут свидетельствовать о нарушениях в ЦНС.

Снижение диффузионной способности легких является наиболее частым патогенетическим нарушением при пост-COVID-синдроме, напрямую связанным с тяжестью острого заболевания [7, 8].

Дополнительно рассматриваются нейрогенные механизмы гиперчувствительности. Предполагается, что SARS-CoV-2 через взаимодействие нейровоспалительных и нейроиммунных механизмов поражает чувствительные нервы, опосредующие кашель. Кроме того, нейрогенные механизмы могут объяснить другие сопутствующие симптомы пост-COVID-синдрома.

Не исключено, что в целом пост-COVID-синдром становится результатом общей гиперчувствительности, которая лежит в основе множества симптомов, связанных с этим состоянием. Ключевые симптомы пост-COVID-синдрома (одышка, боль и кашель) имеют сходство в отношении контроля и периферической сенсibilизации соответствующих афферентных путей [9].

Функциональные МРТ-исследования показали, что островковая и поясная кора являются ключевыми областями, которые активируются как болевыми ощущениями, так и кашлем [9, 10]. ПЭТ-изображение головного мозга демонстрирует гипометаболизм в обонятельной извилине и связанных лимбических и паралимбических областях, распространяющихся на ствол мозга. Частично эти находки объясняют биологическую связь между респираторными симптомами пост-COVID-синдрома и респираторными паническими атаками

(РПА), которые мы наблюдаем у пациентов, перенесших COVID-19.

РПА, или гипервентиляционные кризисы, называют панические атаки с преобладанием дыхательных расстройств в картине пароксизма, в которых дисфункциональное дыхание играет решающую роль в формировании многочисленных клинических проявлений.

В настоящее время большинство исследователей достигли консенсуса в отношении рассмотрения респираторной паники как отдельной клинической единицы, отличающейся клинической феноменологией, приводящей к социальной дезадаптации пациента, но, возможно, поддающейся терапии.

Нарушенное дыхание является причиной гипервентиляции и респираторного алкалоза, которые вызывают различные соматические симптомы. Согласно гипотезе РПА, предполагается существование ложных приступов удушья, которые вызывают спонтанные приступы паники (при условии, что мозг ошибочно воспринимает отсутствие кислорода и активирует неадекватные вегетативные ответы на удушье). Неправильная интерпретация этих симптомов усиливает страх и активизирует вегетативную нервную систему, тем самым увеличивая частоту дыхания, что приводит к дальнейшему снижению концентрации CO_2 и усиливает гипокапнические симптомы. Это создает положительную обратную связь, усиливая страх и увеличивая вероятность приступа паники.

Считается, что хемочувствительные области ЦНС, отвечающие за паническую реакцию, распространены на несколько ядер ствола мозга, в том числе ядра солитарного тракта, голубого пятна и ядра шва, при этом все они находятся в пределах дыхательного центра ствола мозга. Дисфункциональное дыхание, включая кашель, одышку, в острый и хронический периоды COVID-19 является важным predisposing фактором развития РПА. Одно из наших клинических наблюдений демонстрирует эту взаимосвязь.

Клиническое наблюдение

Пациент – мужчина 29 лет, специалист в медиасфере. Четыре месяца назад он перенес коронавирусную инфекцию COVID-19 (подтвержденную) среднетяжелой степени, внебольничную двустороннюю пневмонию (КТ2). В период долечивания испытывал выраженную общую слабость, приступы кашля. Не мог носить защитную маску, т.к. маска способствовала приступам кашля. Через 2 месяца после регресса симптомов инфекционного заболевания состояние пациента ухудшилось. Он стал вновь испытывать приступы затрудненного дыхания, ощущения нехватки воздуха, кома в горле, сухость во рту. В момент приступа на него «накатывал» страх задохнуться, он открывал окна, чтобы дышать кислородом.

Пациент был осмотрен пульмонологом, дополнительно ему проведено КТ легких. Данные о новой респираторной патологии отсутствовали. У больного был диагностирован синдром дисфункционального дыхания (гипервентиляционный синдром).

С больным провели длительную беседу и объяснили, что его симптомы неопасны и имеют благоприятный прогноз. Пациент согласился с доводами врача, но у него продолжали сохраняться опасения о своем здоровье. Дополнительное беспокойство вызывали сердцебиение, ощущение «зажатия» в области сердца во время приступов удушья. Он потерял 4 кг веса без диеты, потому что ему не хотелось есть. У него сохранялись проблемы с засыпанием, и он просыпался в 3 часа ночи несколько раз в неделю.

Несмотря на то что больной значительно снизил профессиональную нагрузку, он плохо справлялся с работой. Он чувствовал, что ему не хватает энергии, тревожность за свое состояние мешает сосредоточиться и у него все меньше возможностей выполнять работу. Он начал делать профессиональные ошибки и думал про себя: «Я глупец, я не могу хорошо работать, я болен».

После того как его мать беспокоилась и спросила у него о психи-

ческом состоянии, пациент сообщил ей, что не может работать и собирается уволиться. Мать настояла на консультации у специалиста. Врач-кардиолог объяснил, что симптомы не связаны с сердцем и рекомендовал обратиться к неврологу или психотерапевту.

При осмотре: несколько возбужден, беспокойно жестикулирует, ерзает на месте, во время разговора периодически вздыхает («лишние» вдохи). Фон настроения снижен, объясняет врачу, что тревога повлияла на многие сферы его жизни, но особенно на способность справляться с задачами, которые для многих людей являются повседневными, из-за чего он очень сильно сократил свою повседневную активность.

В статусе: усиление физиологического тремора в руках, тремор век, симптомы нервно-мышечной возбудимости (симптом Хвостека II степени, мышечные спазмы), другие вегетативные стигмы.

Врач диагностировал поствирусное паническое расстройство, РПА, синдром дисфункционального дыхания. Пациенту назначена комплексная терапия, включающая дыхательную гимнастику, антигипоксанты (Гипоксен), психотропную терапию (пароксетин в сочетании с Тералиджем). Через 3 недели у пациента наблюдалось облегчение симптомов.

В приведенном наблюдении хронический кашель послужил триггером развития панического расстройства. Определение способов борьбы с кашлем, связанным с COVID-19, может помочь предотвратить патогенный эффект, а также снять стигму этого симптома. Необходимо использовать научно обоснованные варианты лечения кашля, ассоциированного с COVID-19, поскольку пациенты с кашлем часто прибегают к лекарствам, отпускаемым без рецепта. Но неизвестно, эффективны ли они у лиц с кашлем после COVID-19.

Постоянный кашель при пост-COVID-синдроме приводит к состоянию гиперчувствительности гортани, что, в свою очередь, поддерживает хронический рефрактерный необъяснимый кашель.

В отдельных работах показано, что противоэпилептические препараты габапентин и прегабалин эффективны в борьбе с хроническим рефрактерным кашлем [11, 12]. Этот подход можно рассмотреть и при пост-COVID-синдроме, потому что указанные препараты могут быть полезны при других симптомах, сопровождающих кашель, таких как боль. Антимускариновые лекарственные средства также можно использовать для борьбы с кашлем при COVID-19, потому что они способны снизить чувствительность к кашлю при острой вирусной инфекции верхних дыхательных путей [13].

Гипоксия, связанная с нарушением диффузионной способности легких после COVID-19, может поддерживать респираторные симптомы. В этом случае помощь могут оказать антиоксиданты, в частности Гипоксен – полидигидрокси-фенилтиосульфат натрия (натриевая соль поли-(*p*-диокси-*o*-фенилен) тиосерной кислоты, или поли-2,5-дигидрокси-фенилен-4-тиосульфокислоты, или поли-(2,5-дигидрокси-фенилен)-4-тиосульфокислоты. Известно, что полигидрофениленовая структура Гипоксена обеспечивает проявление выраженных антиоксидантных свойств – способности связывать большое число свободных радикалов, нейтрализовать окислители и продукты перекисного окисления липидов.

В присутствии Гипоксена снижается потребность клеток в кислороде, а также угнетается процесс генерации активных форм кислорода, лавинообразное накопление которых неизбежно при гипоксии. За счет улучшения усвоения кислорода Гипоксен способен снижать потребность тканей в кислороде в условиях гипоксии. Кроме того, в отдельных работах показана противовоспалительная активность Гипоксена [14].

Препарат широко применяется в клинической медицине, в частности для лечения ХОБЛ [15]. Он способствует уменьшению одышки, в том числе обусловленной физической активностью, и повышает переносимость физических нагрузок у пациентов с заболеваниями респиратор-

ной системы. Это снижает чувство усталости, увеличивает активность пациента, способствует большей приверженности к реабилитационным мероприятиям и возрастанию их эффективности, повышает качество жизни пациентов.

Мультифакторные фармакологические свойства Гипоксена расширяют наши возможности в лечении легочных последствий COVID-19.

Дыхательные практики как часть мультимодальной терапии могут быть эффективны в качестве легочной реабилитации при пост-COVID-синдроме, особенно у пациентов с сопутствующими тревожными расстройствами [16].

Нейропсихические последствия COVID-19

Подобно больным с хроническим пост-SARS-синдромом, лица, перенесшие COVID-19, сообщают о хроническом недомогании, диффузных миалгиях, депрессивных симптомах и сне, не приносящем ощущения бодрости, мигреноподобных головных болях, против которых часто не помогают традиционные анальгетики. Потеря чувства вкуса и запаха также может сохраняться после исчезновения других симптомов примерно у 10 % пациентов при последующем наблюдении до 6 месяцев. Важной проблемой Long COVID-19 являются флуктуирующие когнитивные нарушения, включая «мозговой туман», под которым подразумевают ухудшение концентрации внимания, памяти, беглости речи и/или нарушения исполнительных функций. Психические расстройства, такие как тревога и депрессия, у больных, перенесших COVID-19, встречается значительно чаще, чем в сопоставимых контрольных когортах пациентов с диагнозом гриппа и других инфекций дыхательных путей [17].

Поствирусная усталость – довольно частое явление после любого типа вирусной инфекции. После гриппа или инфицирования вирусом Эпштейна-Барр многие люди испытывают стойкую усталость в течение нескольких недель или даже месяцев после предполагаемого выздоровления. Каким бы неприятным

ни был этот продолжительный опыт, большинство людей полностью выздоравливают. Но у некоторых пациентов болезнь никогда не кончается.

Вирусные заболевания являются одной из основных причин миалгического энцефаломиелита, также известного как синдром хронической усталости (СХУ). Это длительное состояние характеризуется в первую очередь крайней усталостью, а также «мозговым туманом», болезненными ощущениями в суставах и симптомами, напоминающими грипп.

Long COVID-19 во многих отношениях отражает поствирусный СХУ. Пока невозможно сказать, отличается ли Long COVID-19 клинически от СХУ, или это одно и то же заболевание, возникающее массово из-за четко идентифицируемой причины, имеющей собственное значение.

В настоящее время СХУ определяется как системная непереносимость физических нагрузок, при которой у пациента должно быть значительное нарушение способности участвовать в образовательной, профессиональной, личной или социальной деятельности на уровне, предшествующем заболеванию. Последние критерии диагностики СХУ/инtolерантности к нагрузке были сформулированы в 2015 г.

Для диагностики СХУ/инtolерантности к нагрузке требуется наличие у пациента трех главных симптомов:

- 1) значимое снижение уровня активности, включая профессиональную, образовательную, социальную, личностную, длящееся более 6 месяцев, сопровождающееся выраженной усталостью, которая не является результатом чрезмерной нагрузки и существенно не облегчается после отдыха; нарушение повседневной активности и чувство усталости непривычны для пациента, они имеют отчетливое начало (не являются чертой характера);
- 2) недомогание (ухудшение симптомов) после какого-либо (физического, умственного или эмоционального) напряжения;

3) сон, не приносящий чувства восстановления (свежести, бодрости).

Необходимо оценить выраженность двух последних симптомов. Диагноз устанавливается, если они беспокоят пациента как минимум в течение половины дня и их выраженность достигает средней или тяжелой степени. Нужно также оценивать выраженность одного из следующих двух состояний, наличие как минимум одного из которых свидетельствует о СХУ/инtolерантности к нагрузке:

- 1) когнитивные нарушения (обычная мыслительная деятельность требует дополнительных усилий);
- 2) ортостатическая инtolерантность.

Однако эксперты подчеркивают, что следует начинать лечение, даже если симптомы длятся менее 6 месяцев. Присутствие других неспецифических симптомов, включая более ранние диагностические критерии 1994 г. (боль в горле, болезненность шейных лимфоузлов и др.), не исключает диагноз, а рассматривается как дополнительный аргумент для диагностики СХУ.

Субъективно больные могут по-разному формулировать основную жалобу: «я чувствую себя совершенно измученным», «у меня постоянно не хватает энергии», «я полностью истощен», «я обессилен», «обычные нагрузки доводят меня до изнурения» и т.д. Важно, что чувство усталости сохраняется даже после длительного отдыха или сна.

У отдельных больных при активном расспросе удается выявить связь между такими неопределенными симптомами, как головокружение, ощущение «пустоты в голове», затуманивание зрения, общая слабость, дискомфорт в груди, дрожь, короткое отрывистое дыхание, головная боль в период ортостатического стресса. В ответ на быстрый переход из положения лежа или сидя в положение стоя, при физическом усилии или приеме пищи у некоторых пациентов возникают отчетливые ортостатические гипотензивные симптомы (ощущение «пустоты в голове»,

головокружение, предобморочное состояние) в сочетании с привычными симптомами: общей слабостью, ощущение усталости, умственная заторможенность, затуманивание зрения, головной болью, болью в шее, в грудной клетке.

Симптомы ортостатической инtolерантности могут усугубляться дегидратацией, физическими усилиями, повышением температуры окружающей среды, приемом алкоголя и пищи, некоторыми лекарственными препаратами. Для подтверждения ортостатической инtolерантности требуется исследование гемодинамики во время стояния или нахождения в вертикальной позиции на поворотном столе.

Приблизительно 85 % пациентов жалуются на нарушение концентрации внимания, ослабление кратковременной памяти, однако рутинное нейропсихологическое обследование нарушений мнестической функции обычно не выявляет. Впрочем, при углубленном исследовании часто обнаруживают незначительные, но несомненные нарушения памяти и усвоения информации. У некоторых пациентов наблюдается вербальная дислексия, которая периодически проявляется невозможностью подобрать нужное слово во время обычного разговора. В целом больные с СХУ обладают нормальными когнитивными и интеллектуальными возможностями. Однако эти типичные нарушения могут затруднять профессиональную деятельность. Даже привычные профессиональные действия занимают больше времени, чем до болезни.

Хотя существует множество теорий о причинах СХУ, тремя наиболее распространенными провоцирующими факторами являются инфекционное заболевание, стресс или серьезное жизненное событие, а также воздействие токсинов окружающей среды [18]. Несколько исследований показали, что пациенты с СХУ избыточно реагируют на стрессоры, в частности у них происходит аномальное повышение уровня кортизола в сыворотке и ЧСС в ответ на стресс [19].

Патогенез СХУ/Long COVID-19 связан со множеством процессов,

включая нарушение регуляции иммунной системы, гипервоспалительное состояние, окислительный стресс. Дополнительные механизмы включают метаболические и эндокринные нарушения, когда организму не хватает энергии и драйва, потому что у клеток есть проблемы с выработкой и использованием энергии из кислорода, сахаров, липидов и аминокислот.

Терапия Long COVID-19

Поскольку при Long COVID-19 и СХУ могут происходить определенные общие патологические процессы, можно предположить, что методы лечения СХУ, такие как антиоксидантная терапия, вероятно, полезны и при симптомах Long COVID-19 [20]. Этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) – широко применяемый на протяжении многих лет антиоксидант. Препарат также улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры клеток крови. Малотоксичный антиоксидант второго поколения Этоксидол рекомендован экспертами для использования в острый период COVID-19. Этоксидол ускоряет диссоциацию оксигемоглобина на гемоглобин и кислород в эритроцитах, усиливает насыщение крови кислородом, тем самым улучшая оксигенацию. При этом Этоксидол дополнительно увеличивает концентрацию фоллистатина, способствуя ограничению воспалительного процесса в легких, снижая содержание провоспалительных цитокинов, концентрацию и активность активина А путем его связывания с фоллистатином, а также нейтрализует активные формы кислорода [21].

Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, уменьшает содержание общих органических перекисей, что способствует ускорению метаболизма альдостерона (путем нормализации активности изофермента СУР3А4), увеличивает соотношение липид/белок, снижает вязкость мембраны и усиливает ее текучесть. Ноотро-

пы могут применяться при Long COVID-19.

Нанотропил Ново (фонтурацетам) – препарат с ноотропным и антиастеническим действием. Фонтурацетам уменьшает физическую и психическую астению.

В клинической практике широко применяют антидепрессанты, позволяющие успешно купировать некоторые симптомы СХУ (улучшают сон и уменьшают боли, выраженность тревоги, депрессии). В некоторых открытых исследованиях установлен положительный эффект обратимых ингибиторов моноаминоксидазы, особенно у больных с клинически значимыми вегетативными симптомами.

Впрочем, следует учитывать, что большинство пациентов с СХУ плохо переносят лекарственные препараты, действующие на ЦНС, поэтому терапию следует начинать с низких доз. Предпочтение должно отдаваться селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС), антидепрессантам с благоприятным спектром переносимости. Атипичные нейрелептики эффективны в отношении как всех видов тревожных расстройств, так и отдельных симптомов Long COVID-19. Они могут использоваться в качестве дополнения к СИОЗС или как альтернатива СИОЗС.

Одним из наиболее востребованных препаратов этой группы в практике врачей интернистов и неврологов является алимемазин (Тералиджен)². Алимемазин отличается слабым антагонистическим влиянием на дофаминовую систему. Оно ограничивается преимущественно мезолимбическим и мезокортикальным трактами без существенного воздействия на nigrostriарный путь в мозге [22]. Слабое влияние на дофаминовую систему и, как следствие, слабый антипсихотический эффект оборачиваются преимуществом алимемазина при использовании его в общесоматической практике [23]. Еще одним полезным свойством алимемазина, показанным в ранних исследованиях, является потенцирование его анксиолитического эффекта в ком-

бинированных схемах в сочетании с антидепрессантами [24]. Это открывает широкие возможности комбинации алимемазина с СИОЗС при лечении расстройств тревожного спектра. Во-первых, одновременное назначение алимемазина с препаратом из группы СИОЗС облегчает для пациента инициальный период лечения, когда возможно усиление тревоги за счет антидепрессивной терапии. Во-вторых, клинически значимый терапевтический эффект развивается в более ранние сроки.

Кроме того, алимемазин воздействует на некоторые трудно купируемые симптомы, связанные с вегетативной дисфункцией, в частности диспептические и вестибулярные.

При назначении алимемазина большинство специалистов используют восходящее титрование дозы. Это позволяет индивидуально подобрать адекватную дозу препарата и минимизировать побочные явления начала терапии (преходящую сонливость) [23]³.

Лечение, направленное на улучшение ортостатических ресурсов пациентов, может облегчить основные симптомы заболевания. В первую очередь желательно избегать провоцирующих факторов, в частности дегидратации, длительной иммобилизации.

Широко применяют когнитивную поведенческую терапию, предназначенную для устранения патологической перцепции и извращенной интерпретации телесных ощущений (факторов, играющих значительную роль в поддержании симптомов СХУ). Персонализированная когнитивная поведенческая терапия также может быть полезна для обучения больного более эффективным копинг-стратегиям, что повышает адаптивные возможности. В контролируемых исследованиях установлено, что положительный эффект отмечают 70 % пациентов.

Полезным может быть сочетание программы ступенчатых физических упражнений с когнитивной поведенческой терапией. Ступенчатую физическую нагрузку увеличивают каждые 4 недели на протяжении 6–12

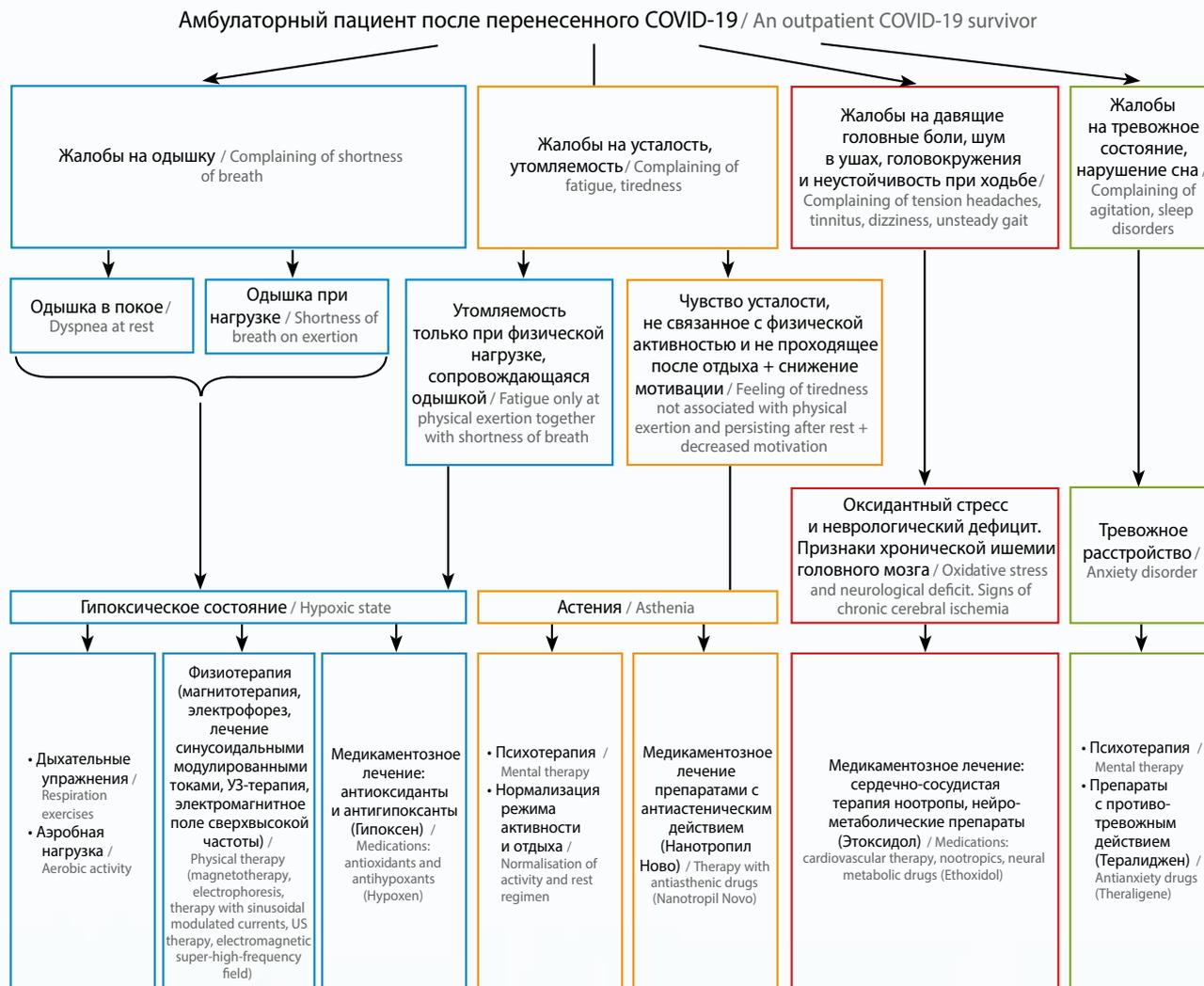


Рисунок. Алгоритм выбора комплексного лечения Long COVID-19 [25, 26]⁴

месяцев до достижения целевого уровня нагрузки: 30 минут аэробных упражнений средней тяжести 5 раз в неделю.

Наиболее приемлемой физической активностью для описываемых больных являются такие аэробные занятия, как ходьба, плавание, езда на велосипеде. На первых занятиях физическая активность продолжается несколько минут и не должна вызывать чувство усталости. Если физическая активность приводит к

усталости, ее следует уменьшить. Аэробные занятия не только редуцируют чувство усталости, но и позитивно влияют на качество сна, дневное функционирование, общее качество жизни, снимают боль. Улучшения состояния на фоне аэробной физической нагрузки стоит ожидать у каждого второго пациента.

Техники глубокого дыхания, мышечной релаксации, массаж, кинезиотерапия, йога рассматриваются как дополнительные методы воздей-

ствия (главным образом для устранения коморбидной тревожности).

Заключение

Сложная симптоматика Long COVID-19 требует комплексного лечения, выбор основных препаратов должен основываться на их влиянии на ведущие/целевые симптомы (респираторные, интолерантность к нагрузке, когнитивные нарушения и т.д.). Примерный алгоритм выбора комплексного лечения представлен на рисунке.

Воробьева Ольга Владимировна – профессор кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Миздрава России (Сеченовский Университет), д.м.н., профессор. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5280-3399. [https:// orcid.org/0000-0001-5070-926X](https://orcid.org/0000-0001-5070-926X). E-mail: ovvorobeva@mail.ru

¹Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance on Ending Isolation and Precautions for Adults with COVID-19. Updates as of February 13, 2021. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html> (дата обращения – 15.05.2021).

²Отчет по результатам Неинтервенционной программы скрининга пациентов, страдающих расстройством вегетативной нервной системы, в условиях повседневной клинической практики (СТАРТ-1). ОАО «Валента Фармацевтика». 2014.

³Там же.

⁴Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 от 31.07.2020. URL: https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf (дата обращения – 15.05.2021).

НАНОТРОПИЛ®

НОВО

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «23» 04 2021 г.
№ N038517

Торговое наименование

Нанотропил® ново

Международное непатентованное название

Фонтурацетам

Лекарственная форма,

дозировка

Таблетки 100 мг

Фармакотерапевтическая группа

Нервная система. Психоаналептики. Психостимуляторы, применяемые при дефиците внимания и гиперактивности (ADHD - Attention deficit hyperactivity disorder) и ноотропные средства. Другие психостимулирующие и ноотропные средства.
Код АТХ N06BX

Показания к применению

- заболевания ЦНС различного генеза, сопровождающиеся ухудшением интеллектуально-мнестических функций, снижением двигательной активности
- невротические состояния, проявляющиеся ухудшением памяти
- нарушения процесса обучения
- психоорганические синдромы, проявляющиеся интеллектуально-мнестическими нарушениями
- судорожные состояния
- ожирение (алиментарно-конституционального генеза)
- профилактика гипоксии, повышение устойчивости к стрессу, коррекция функционального состояния организма в экстремальных условиях профессиональной деятельности с целью предупреждения развития утомления и для повышения умственной и физической работоспособности
- хронический алкоголизм (с целью уменьшения интеллектуально-мнестических нарушений)

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ
- период беременности и кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и

безопасности применения фонтурацетама в данной возрастной популяции)

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Фонтурацетам может усиливать действие препаратов, стимулирующих ЦНС, и ноотропных препаратов.

Фонтурацетам проявляет выраженный антагонизм каталептическому действию нейролептиков, а также ослабляет выраженность снотворного действия этанола и гексобарбитала.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Доза и продолжительность лечения должны определяться врачом. Дозы варьируют в зависимости от особенностей состояния пациента. Средняя разовая доза составляет 150 мг (от 100 до 250 мг); средняя суточная доза – 250 мг (от 200 до 300 мг). Максимальная суточная доза препарата Нанотропил® ново составляет 750 мг.

Для повышения работоспособности и для пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением рекомендуемая доза составляет – 100–200 мг.

Длительность лечения

Продолжительность лечения может варьировать от 2 недель до 3 месяцев, в среднем 30 дней. При необходимости курс может быть повторен через 1 месяц.

Для повышения работоспособности препарат принимают в течение 2 недель (для спортсменов – 3 дня).

Рекомендуемая длительность терапии препаратом у пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением составляет 30–60 дней.

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (\geq от $1/100$ до $<1/10$), нечасто (\geq от $1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных) Неизвестно

- бессонница (в случае приема препарата позднее 15 ч)
- психомоторное возбуждение в первые 1-3 дня приема
- гиперемия кожных покровов в первые 1-3 дня приема

Инструкция

по медицинскому применению лекарственного препарата

- ощущение тепла в первые 1-3 дня приема
- повышение артериального давления в первые 1-3 дня приема

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 или 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

3 года.

Не применять после истечения срока годности!

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ЗАО «ОХФК», Россия

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Адрес места производства: Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 103, зд. 107

Телефон/факс: (48439) 6-47-41, 6-35-84, 6-65-35

obninsk@mirpharm.ru

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Валента Фарм», Россия

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

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 Акционерного общества «Валента Фармацевтика»

в Республике Казахстан

Республика Казахстан, 050009, город Алматы, Алмалинский район, проспект Абая, дом № 151, офис № 1106
Тел: +7 (727) 3341551 вн.4027

Моб. +7 771 779 79 37

Электронный адрес: asia@valentapharm.com

Решение: N038517 Дата решения: 23.04.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.
(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗПК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Список литературы:

- Lam M.H., Wing Y.K., Yu M.W. et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. Arch. Intern. Med. 2009; 169(22): 2142–7. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.384
- Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. BMC Neurol. 2011; 11: 37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
- Xiao A.T., Tong Y.X., Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. Clin. Infect. Dis. 2020; 71(16): 2249–51. DOI: 10.1093/cid/ciaa460
- Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ. 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
- Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M. et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. Ann. Intern. Med. 2021; 174(4): 576–8. DOI: 10.7326/M20-5661
- Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y. et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. Acute Med. Surg. 2019; 6(3): 233–46. DOI: 10.1002/ams2.415
- Zhao Y.M., Shang Y.-M., Song W.-B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. EClinicalMedicine. 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
- Méndez R., Latorre A., González-Jiménez P. et al. Reduced diffusion capacity in COVID-19 survivors. Ann. Am. Thorac. Soc. 2021. Article in Press. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202011-1452RL
- Gracely R.H., Udem B.J., Banzett R.B. Cough, pain and dyspnoea: similarities and differences. Pulm. Pharmacol. Ther. 2007; 20(4): 433–7. DOI: 10.1016/j.pupt.2006.12.005
- Ando A., Smallwood D., McMahon M. et al. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitization and dysfunctional inhibitory control. Thorax. 2016; 71(4): 323–9. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207425
- Ryan N.M., Birring S.S., Gibson P.G. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012; 380(9853): 1583–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4
- Vertigan A.E., Kapela S.L., Ryan N.M. et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. Chest. 2016; 149(3): 639–48. DOI: 10.1378/chest.15-1271
- Dicpinigaitis P.V., Spinner L., Santhyaadka G. et al. Effect of tiotropium on cough reflex sensitivity in acute viral cough. Lung. 2008; 186(6): 369–74. DOI: 10.1007/s00408-008-9114-6
- Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012; 10(4): 63–6. [Novikov V.E., Ilyukhin S.A., Pozhilova E.V. Influence of metaprot and hypoxen on the inflammatory reaction development in the experiment. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2012; 10(4): 63–6. (in Russian)]. DOI: 10.17816/RCF10463-66
- Игнатьев В.А., Петрова И.В., Цветкова Л.Н. Опыт применения Гипоксена (Олифена) в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого и тяжелого течения. Terra Medica. 2010; 3(62): 19–24. [Ignatiev V.A., Petrova I.V., Tsvetkova L.N. Use of Hypoxen (Olifen) in therapy of patients with moderate and severe chronic obstructive respiratory disease. Terra Medica. 2010; 3(62): 19–24. (in Russian)]
- Фесюн А.Д., Лобанов А.А., Рачин А.П. и др. Вызовы и подходы к медицинской реабилитации пациентов, перенесших осложнения COVID-19. Вестник восстановительной медицины. 2020; 97(3): 3–13. [Fesyun A.D., Lobanov A.A., Rachin A.P. et al. Challenges and approaches to medical rehabilitation of patients with COVID-19 complications. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2020; 97(3): 3–13. (in Russian)]. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-3-13
- Taquet M., Luciano S., Geddes J.R. et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. Lancet Psychiatry. 2021; 8(2): 130–40. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
- Chu L., Valencia I.J., Garvert D.W. et al. Onset patterns and course of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Front. Pediatr. 2019; 7: 12. DOI: 10.3389/fped.2019.00012
- Tomas C., Newton J., Watson S. A review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. ISRN Neurosci. 2013; 2013: 784520. DOI: 10.1155/2013/784520
- Wood E., Hall K.H., Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'? Chronic Dis. Transl. Med. 2021; 7(1): 14–26. DOI: 10.1016/j.cdtm.2020.11.002
- Кукес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г. и др. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19. Российский медицинский журнал. 2020; 26(4): 244–7. [Kukes V.G., Parfenova O.K., Sidorov N.G. et al. Oxidative stress and inflammation in COVID-19 pathogenesis. Medical Journal of the Russian Federation. 2020; 26(4): 244–7. (in Russian)]. DOI: 10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247
- Кукес В.Г., ред. Клиническая фармакология: учебник для вузов. М.: GEOTAR-Media; 2004. [Kukes V.G., ed. Clinical pharmacology: textbook for universities and colleges. M.: GEOTAR-Media; 2004. (in Russian)]
- Морозова М.А., Алексеев А.А., Рупчев Г.Е. Алимемазин: удобный терапевтический инструмент для решения некоторых сложных задач при лечении функциональных психотических расстройств (клинические случаи). Современная терапия психических расстройств. 2017; 2: 40–3. [Morozova M.A., Alekseev A.A., Rupchev G.E. Alimemazine: appropriate therapeutic agent for solving some difficult problems in the treatment of functional psychotic disorders (clinical cases). Journal of Current Therapy of Mental Disorders. 2017; 2: 40–3. (in Russian)]. DOI: 10.21265/PSYPH.2017.41.6440
- Пушкарев Д.Ф. Алимемазин в психиатрической практике и общей медицине (обзор литературы). Психические расстройства в общей медицине. 2013; 1: 56–61. [Pushkarev D.F. Alimemazine (trimeprazine) in psychiatry and general medicine. Mental Disorders in General Medicine. 2013; 1: 56–61. (in Russian)]
- Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. Br. J. Sports Med. 2020; 54(16): 949–59. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596
- Smits M., Staal J.B., Van Goor H. Could Virtual Reality play a role in the rehabilitation after COVID-19 infection? BMJ Open Sport Exerc. Med. 2020; 6(1): e000943. DOI: 10.1136/

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру., Неврология. Психиатрия» Том 20, № 5 (2021)

Влияние накопления железа в базальных ганглиях на функциональность белого вещества головного мозга у пациентов на ранней и развернутой стадиях болезни Паркинсона



А.Б. Буряк^{1,2}, А.Г. Труфанов¹, С.Н. Рашидова², А.Ю. Ефимцев³,
Е.В. Кузнецова¹, М.М. Одинак¹, И.В. Литвиненко¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: оценить влияние депонирования железа в базальных ганглиях на функциональность белого вещества головного мозга на II и III стадиях болезни Паркинсона (БП) с помощью МР-протоколов Susceptibility weighted imaging (SWI) и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ-МРТ).

Материал и методы: были обследованы 92 пациента с БП (42 пациента со II стадией по Хен – Яру, 50 – с III стадией по Хен – Яру). Все обследуемые проходили сканирование головного мозга на МР-томографе Magnetom Trio A Tim 3,0 Тесла (Siemens, Германия). Применялась импульсная последовательность SWI со следующими параметрами: TR (ms): 28, TE (ms): 20, flip angle: 15, slice thickness (mm): 1, voxel size (mm): 0.71875x0.71875, number of slices: 88. С целью оценки функциональности и сохранности белого вещества всем пациентам выполнялась ДТ-МРТ с определением значений фракционной анизотропии проводящих путей головного мозга.

Результаты исследования: получены данные, которые демонстрируют тесную связь накопления железа в базальных ганглиях с дисфункцией проводящих путей головного мозга. При этом функционально эти нарушения объясняют значительное количество симптомов, возникающих у пациентов с БП как на ранней, так и на более поздних стадиях. В исследовании установлены корреляционные связи, указывающие на сочетание прогрессирования процесса накопления железа в структурах экстрапиримидной системы и уменьшения степени фракционной анизотропии белого вещества головного мозга. **Заключение:** полученные данные дают более широкое представление о патогенезе БП, позволяют оценить нейровизуализационные особенности при различных стадиях заболевания и объяснить клинические феномены, развивающиеся при БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, депонирование железа, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости, магнитно-резонансная томография, диффузионно-тензорные изображения.

Для цитирования: Буряк А.Б., Труфанов А.Г., Рашидова С.Н. и др. Влияние накопления железа в базальных ганглиях на функциональность белого вещества головного мозга у пациентов на ранней и развернутой стадиях болезни Паркинсона. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(10):623–629. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-623-629.

Effects of iron deposition in the basal ganglia on white matter functions in early and advanced stages of Parkinson's disease

A.B. Buryak^{1,2}, A.G. Trufanov¹, S.N. Rashidova², A.Yu. Efimtsev³, E.V. Kuznetsova¹, M.M. Odinak¹, I.V. Litvinenko¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

Aim: to assess the effect of iron deposition in the basal ganglia on white matter functions at stages 2 and 3 of Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging (SWI) and diffusion tensor imaging (DTI) MRI.

Patients and Methods: ninety-two patients with Parkinson's disease (42 patients with Hoehn and Yahr stage 2 and 50 patients with Hoehn and Yahr stage 3) were examined. All patients underwent MRI (Magnetom Trio A Tim 3.0T, Siemens, Germany). The parameters of the SWI pulse sequence were as follows: TR (ms): 28, TE (ms): 20, flip angle: 15, slice thickness (mm): 1, voxel size (mm): 0.71875 x 0.71875, number of slices: 88. In addition, DTI MRI measured fractional anisotropy of brain pathways to assess the functions and integrity of the white matter. Results: our findings demonstrate a strong association between iron deposition in the basal ganglia and brain pathway dysfunctions. These dysfunctions

account for many symptoms occurring in early and late Parkinson's disease. In addition, the study revealed correlations demonstrating the coexistence of iron deposition progression in the extrapyramidal system and the reduction in white matter fractional anisotropy.

Conclusions: our findings provide novel data on the pathogenesis of Parkinson's disease and allow for assessing neuro-imaging patterns at various disease stages and explaining clinical phenomena occurring in Parkinson's disease.

Keywords: parkinson's disease, iron deposition, susceptibility-weighted imaging (swi), magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging (DTI).

For citation: Buryak A.B., Trufanov A.G., Rashidova S.N. et al. Effects of iron deposition in the basal ganglia on white matter functions in early and advanced stages of Parkinson's disease. Russian Medical Inquiry. 2021;5(10):623–629 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-623-629.

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) наряду с болезнью Альцгеймера является одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний, которые в процессе прогрессирования приводят к инвалидизации и затрагивают различные аспекты жизни пациентов. Ядром патогенеза БП является патологическое отложение белка альфа-синуклеина в дофаминергических нейронах компактной части черной субстанции (ЧС) и других отделах головного мозга (ГМ) с последующим их повреждением и гибелью. Таким образом, БП относится к заболеваниям, объединенным общим патогенетическим механизмом, – синуклеинопатиям [1]. Согласно теории, Н. Braak по мере прогрессирования БП отложение альфа-синуклеина последовательно происходит в различных отделах ГМ, что может объяснять развитие у пациентов не только классических моторных проявлений заболевания, таких как гипокинезия, тремор покоя, ригидность мышц и присоединяющаяся позднее постуральная неустойчивость, но и немоторных симптомов (гипосмия, вегетативные нарушения, когнитивные и аффективные расстройства и т.д.) [2]. Согласно современным представлениям в патогенезе БП помимо отложения альфа-синуклеина важную роль играют эксайтотоксичность и окислительный стресс [3]. Влияние эффекта возбуждающих аминокислот и образование свободных радикалов могут вносить существенный вклад в повреждение нейронов. Одним из наиболее реакционно-способных свободных радикалов является гидроксильный радикал (ОН•) – активный компонент окислительного стресса, который характеризуется очень коротким периодом существования и молниеносно

вызывает повреждение клеток посредством перекисного окисления липидов и других механизмов. Образование ОН• происходит преимущественно в процессе взаимодействия перекиси водорода с Fe²⁺ в ходе реакции Фентона. Таким образом, двухвалентное железо в настоящее время рассматривается как важное звено каскада патологических реакций, исходом которого является гибель клеток и, в частности, нейродегенерация [4].

В 2012 г. привычные представления о механизмах клеточной гибели были расширены в связи с обнаружением нового процесса – ферроптоза, отличающегося от известных ранее апоптоза, некроза и аутофагии [5]. Ферроптоз является новым типом регулируемой гибели клеток, который развивается при участии железа. Основу процесса составляет уменьшение активности антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы 4 (glutathione peroxidase 4 (GPX4)), происходящее в результате уменьшения синтеза внутриклеточного глутатиона. В результате снижения антиоксидантной защиты и окисления Fe²⁺ происходит накопление активных форм кислорода (АФК), которые приводят к развитию окислительного стресса [6].

Цель исследования: оценить влияние депонирования железа в базальных ганглиях на функциональность белого вещества ГМ на II и III стадиях БП с помощью МР-протоколов Susceptibility weighted imaging (SWI) и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ-МРТ).

Материал и методы

Мы обследовали 92 пациента с БП, которые были разделены на 2 группы. Одну группу составили 42 пациента со II стадией по Хен

– Яру: средний возраст – 60,4 ± 4,5 года, длительность заболевания – 2,3 ± 1,2 года, смешанная форма у 24 (57,1 %) человек, 18 (42,9 %) больных с акинетико-ригидной формой заболевания. В другую группу обследуемых вошли 50 больных с III стадией по Хен – Яру: средний возраст – 66,4 ± 4,7 года, длительность заболевания – 7,8 ± 5,2 года, 23 пациента (46,0 %) со смешанной формой заболевания, а 27 (54,0 %) – с акинетико-ригидной формой БП.

Все обследуемые проходили сканирование ГМ на МР-томографе Magnetom Trio A Tim 3,0 Тесла (Siemens, Германия). Применялась импульсная последовательность SWI со следующими параметрами: TR (ms): 28, TE (ms): 20, угол поворота: 15, толщина среза (mm): 1, размер вокселя (mm): 0.71875×0.71875, количество срезов: 88.

Были определены области интереса с обеих сторон: ЧС, красное ядро (КЯ), бледный шар (БШ), головка хвостатого ядра (ХЯ), скорлупа и зубчатое ядро мозжечка (ЗЯ). Количественная оценка степени депонирования железа проводилась при помощи программы SPIN (signal processing in NMR) Software. В проекции каждой зоны интереса ручным методом измерялся уровень интенсивности сигнала с последующим получением числовых значений [7, 8].

С целью оценки функциональности и сохранности проводящих путей ГМ всем пациентам выполнялась ДТ-МРТ с определением значений фракционной анизотропии (ФА) в проекции исследуемых структур. Картирование зон интереса проводилось автоматически в программе DSI Studio с использованием атласа HCP842 [9, 10].

Статистическая обработка проводилась с использованием про-

Таблица 1. Корреляционные связи
уровня накопления железа в структурах
экстрапирамидной системы с ФА проводящих
путей ГМ у пациентов со II стадией БП ($p < 0,05$)

| Структура/Structure | r |
|--|------|
| Substantia nigra dextra: | |
| tractus parietopontini sinistrum | 0,65 |
| fasciculus arcuatus sinistrum | 0,72 |
| capsula extrema dextra | 0,77 |
| tractus rubrospinalis dextrum | 0,71 |
| Nucleus ruber dextrum: | |
| tractus corticospinalis dextrum | 0,65 |
| fornix dextrum | 0,69 |
| tractus frontopontinus sinistrum | 0,78 |
| fasciculus superior longitudinalis sinistrum | 0,80 |
| Putamen dexter: | |
| tractus corticothalamicus sinistrum | 0,78 |
| tractus parietopontini sinistrum | 0,71 |
| fasciculus arcuatus sinistrum | 0,68 |
| fasciculus inferior longitudinalis sinistrum | 0,80 |
| Globus pallidus dextrum: | |
| pedunculus cerebellaris inferior dextrum | 0,72 |
| fasciculus longitudinalis dorsalis dextrum | 0,68 |
| Nucleus caudatus dextrum: | |
| radiatio acustica sinistra | 0,71 |
| tractus temporo-pontinus sinistrum | 0,70 |
| fasciculus occipitalis verticalis sinistrum | 0,76 |
| commissura anterior | 0,66 |
| pedunculus cerebellaris inferior dextrum | 0,68 |
| Nucleus dentatus dextrum: | |
| fasciculus inferior longitudinalis dextrum | 0,79 |
| Substantia nigra sinistra: | |
| tractus parieto-pontini sinistrum | 0,67 |
| fasciculus arcuatus sinistrum | 0,65 |
| fasciculus inferior longitudinalis sinistrum | 0,70 |
| tractus corticothalamicus sinistrum | 0,73 |
| Nucleus ruber sinistrum: | |
| tractus corticothalamicus sinistrum | 0,63 |
| tractus parieto-pontini sinistrum | 0,66 |
| fasciculus arcuatus sinistrum | 0,63 |
| fasciculus inferior longitudinalis sinistrum | 0,74 |
| Putamen sinister: | |
| tractus corticothalamicus sinistrum | 0,72 |
| tractus parieto-pontini sinistrum | 0,77 |
| fasciculus arcuatus sinistrum | 0,61 |
| fasciculus inferior longitudinalis sinistrum | 0,67 |
| Globus pallidus sinistrum: | |
| tractus corticothalamicus sinistrum | 0,61 |
| tractus parieto-pontini sinistrum | 0,69 |
| fasciculus arcuatus sinistrum | 0,74 |
| fasciculus inferior longitudinalis sinistrum | 0,78 |
| Nucleus caudatus sinistrum: | |
| tractus corticothalamicus sinistrum | 0,71 |
| tractus parietopontini sinistrum | 0,74 |
| fasciculus arcuatus sinistrum | 0,73 |
| fasciculus inferior longitudinalis sinistrum | 0,67 |
| Nucleus dentatus sinistrum: | |
| fasciculus inferior longitudinalis dextrum | 0,75 |

Таблица 2. Корреляционные связи
уровня накопления железа в структурах
экстрапирамидной системы с ФА проводящих
путей ГМ у пациентов с III стадией БП ($p < 0,05$)

| Структура/Structure | r |
|--|------|
| Substantia nigra dextra: | |
| radiatio optica sinistra | 0,72 |
| fasciculus arcuatus sinistrum | 0,82 |
| radiatio acustica sinistra | 0,72 |
| capsula extrema dextra | 0,85 |
| fasciculus longitudinalis superior dextrum | 0,71 |
| tractus rubrospinalis dextrum | 0,86 |
| tractus corticospinalis dextrum | 0,68 |
| Nucleus ruber dextrum: | |
| tractus corticospinalis dextrum | 0,78 |
| fasciculus longitudinalis dorsalis dextrum | 0,76 |
| Putamen dexter: | |
| tractus frontopontinus sinistrum | 0,76 |
| fasciculus arcuatus sinistrum | 0,85 |
| fasciculus superior longitudinalis sinistrum | 0,77 |
| pedunculus cerebellaris medius | 0,70 |
| tractus corticothalamicus sinistrum | 0,71 |
| Globus pallidus dextrum: | |
| tractus corticothalamicus sinistrum | 0,70 |
| radiatio optica sinistra | 0,67 |
| fasciculus occipitalis verticalis dextrum | 0,67 |
| pedunculus cerebellaris medius | 0,75 |
| pedunculus cerebellaris inferior dextrum | 0,70 |
| Nucleus caudatus dextrum: | |
| commissura anterior | 0,76 |
| tractus rubrospinalis sinistrum | 0,71 |
| Nucleus dentatus dextrum: | |
| radiatio acustica sinistra | 0,81 |
| tractus temporo-pontinus sinistrum | 0,79 |
| fasciculus occipitalis verticalis sinistrum | 0,72 |
| commissura anterior | 0,88 |
| Substantia nigra sinistra: | |
| radiatio optica sinistra | 0,68 |
| fasciculus arcuatus sinistrum | 0,87 |
| radiatio acustica dextra | 0,70 |
| Nucleus ruber sinistrum: | |
| tractus corticospinalis dextrum | 0,83 |
| fasciculus longitudinalis dorsalis dextrum | 0,68 |
| Putamen sinister: | |
| tractus frontopontinus sinistrum | 0,67 |
| fasciculus arcuatus sinistrum | 0,80 |
| fasciculus superior longitudinalis sinistrum | 0,68 |
| pedunculus cerebellaris medius | 0,75 |
| Globus pallidus sinistrum: | |
| tractus corticothalamicus sinistrum | 0,73 |
| radiatio optica sinistra | 0,71 |
| fasciculus occipitalis verticalis dextrum | 0,68 |
| pedunculus cerebellaris medius | 0,70 |
| commissura anterior | 0,67 |
| radiatio acustica dextra | 0,67 |
| Nucleus caudatus sinistrum: | |
| fasciculus arcuatus sinistrum | 0,77 |
| Nucleus dentatus sinistrum: | |
| radiatio acustica sinistra | 0,67 |
| tractus temporo-pontinus sinistrum | 0,69 |
| fasciculus occipitalis verticalis sinistrum | 0,67 |
| commissura anterior | 0,76 |
| fasciculus inferior longitudinalis sinistrum | 0,83 |
| fasciculus inferior longitudinalis dextrum | 0,75 |
| fasciculus uncinatus dextrum | 0,67 |

граммного обеспечения Statistica 12 (StatSoft, США). Для определения достоверных корреляционных взаимодействий применялся критерий Спирмена.

Результаты исследования

У пациентов со II стадией БП обнаружены как односторонние (левая ЧС) корреляции со структурами белого вещества, так и двусторонние (правая ЧС) (табл. 1).

При этом на III стадии заболевания влияние депонирования железа в правой ЧС значительно расширяется (табл. 2).

Красные ядра функционально взаимосвязаны с большим количеством проводников белого вещества, и, как следствие, даже на ранней стадии БП накопление в них железа связано с дисфункцией достаточно многочисленных проводящих путей ГМ.

На развернутой стадии БП корреляционные связи ослабевают и приобретают симметричный характер. Корреляции степени интенсивности сигнала в скорлупе на II стадии заболевания были одинаковыми как справа, так и слева. На III стадии БП симметричность взаимодействия отмечалась в отношении левых лобно-мостового тракта, дугообразного и верхнего продольного пучков, а также средней ножки мозжечка.

Взаимосвязи БШ по мере увеличения в нем содержания железа были достаточно разнообразны и характеризовались односторонними связями у пациентов со II стадией БП. В то же время на III стадии БП корреляционные взаимодействия отложения железа в БШ демонстрируют большее разнообразие.

ХЯ продемонстрировали разнообразные корреляции с различными структурами белого вещества ГМ на II стадии БП. При этом у пациентов с III стадией БП общее количество корреляционных взаимодействий ХЯ значительно уменьшается.

При анализе корреляционных взаимодействий накопления железа в ЗЯ оказалось, что на II стадии БП существует единственная двусторонняя корреляция с уровнем ФА в

правом нижнем продольном пучке. При переходе в III стадию отмечается значительное увеличение вклада избыточного содержания железа в ЗЯ в дисфункцию проводников белого вещества ГМ.

Обсуждение

Выполненный анализ уровня депонирования железа в ЧС продемонстрировал двусторонние корреляционные взаимодействия с показателями ФА левого теменно-понтинного тракта и левого дугообразного пучка. Дугообразный пучок соединяет две важные области, участвующие в организации и понимании речи: область Брока в нижней лобной извилине и область Вернике в задней части верхней височной извилины. Показано, что структура дуги соответствует различным функциональным областям височной, теменной и лобной долей [11].

С учетом двусторонней связи, обеспечиваемой наружной капсулой между двумя важнейшими корковыми центрами речи – областью Брока и областью Вернике, представляется вероятным, что эта структура белого вещества ГМ играет важную роль в регуляции и обеспечении функций речи [12]. Учитывая, что она же обеспечивает связь между такими структурами расширенной лимбической системы, как инсулярная кора и ограда, можно предположить также участие наружной капсулы в регуляции эмоций.

Корково-таламический путь представляет собой структуру, состоящую из миелинизированных волокон белого вещества ГМ, являющуюся компонентом таламокортикальной петли, благодаря которой осуществляется передача информации от различных отделов коры ГМ в таламус. Предполагается, что дисфункция таламокортикального пути, как проводника коррекционного воздействия таламуса на движения глаз, приводит к возникновению саккадических движений глаз, наблюдаемых при БП.

На III стадии заболевания влияние депонирования железа в ЧС значительно расширяется. Накопление металла в проекции правой ЧС

продолжает коррелировать с ФА в области правой внешней капсулы и красноядерно-спинномозгового пути, а также правого верхнего продольного пучка и пирамидного пути с этой же стороны. Снижение ФА в проекции зрительной и слуховой лучистости не приводит к отчетливым нарушениям зрительной и слуховой систем ГМ, поэтому их поражение может рассматриваться с точки зрения системности нейродегенеративного процесса. Единственная гипотеза, которую можно выдвинуть, – это участие дисфункции данных структурных образований в формировании зрительных и слуховых галлюцинаций при развитии психотической симптоматики у пациентов с БП и деменцией.

На II стадии БП депонирование железа в правом КЯ показало сильную корреляцию с уровнем ФА в ипсилатеральных корково-спинномозговом пути и своде мозга, а также в контралатеральных лобно-мостовом пути и верхнем продольном пучке.

Свод мозга представляет собой пучок белого вещества, состоящий из миелинизированных проекционных, ассоциативных и комиссуральных волокон, и является крайне важным проводящим путем ГМ. Согласно современным наблюдениям повреждение данной структуры может приводить к нарушению эпизодической памяти, а при двустороннем поражении обнаружена связь с развитием у пациентов антероградной и ретроградной амнезии [13]. Являясь основным эфферентным путем от гиппокампа к передним ядрам таламуса, мамиллярным телам и префронтальной коре, свод мозга также содержит холинергические тракты от ядер перегородки к базальным отделам переднего мозга. Предполагается, что свод ГМ играет ключевую роль в обеспечении некоторых когнитивных функций, а его повреждение является причиной развития нарушений эпизодической памяти, исполнительных функций и скорости обработки информации [14].

Лобно-мостовой путь представляет собой ассоциацию из волокон

белого вещества, передающих информацию из основных структур лобной доли в собственные ядра моста. В дальнейшем собственные ядра моста направляют аксоны к мозжечку и образуют мосто-мозжечковый путь, заканчивающийся передачу обработанной информации из лобных долей ГМ [15]. Поражение этого проводника приводит к расстройству поддержания равновесия и формированию постуральной неустойчивости, что свидетельствует о прогрессировании заболевания и начале перехода БП в позднюю стадию.

Левое КЯ показало связи с ипсилатеральными корково-таламическим путем, затылочно-мостовым путем, дугообразным пучком и нижним продольным пучком одноименной стороны, что полностью совпало с результатами, полученными в ходе анализа левой ЧС. Таким образом, можно констатировать одновременное отрицательное воздействие на вышеперечисленные структуры как со стороны ЧС, так и со стороны КЯ.

На III стадии БП корреляционные взаимодействия депонирования железа в КЯ ослабевают и приобретают симметричный характер. Отмечается взаимосвязь накопления металла в обоих КЯ с уровнем ФА в правом корково-спинномозговом пути и правом дорзальном продольном пучке.

Дорсальный продольный пучок состоит из диффузного пути ствола мозга, расположенного в перивентрикулярном сером веществе, включающем восходящие висцеральные сенсорные аксоны и нисходящие аксоны гипоталамуса [16]. Он обеспечивает связь различных отделов вегетативной нервной системы, и его дисфункция при БП может приводить к развитию таких вегетативных симптомов, как гиперсаливация, которая иногда отмечается уже в начале заболевания, а также падение артериального давления, присоединяющееся на более поздних стадиях заболевания.

Корреляционные взаимодействия накопления железа в скорлупе со структурами белого вещества

ГМ были одинаковыми как справа, так и слева. Таким образом, отмечалось двустороннее взаимодействие с левыми корково-таламическим путем, теменно-мостовым путем, дугообразным и нижним продольным пучком. Эти связи полностью дублируют аналогичные корреляции левой ЧС и левого КЯ, что в очередной раз демонстрирует негативную синергичность процессов ферроптоза, происходящих в базальных ганглиях ГМ.

На III стадии БП отмечалось изменение совокупности корреляционных связей накопления железа в скорлупе с проводниками белого вещества ГМ. Так, обе скорлупы взаимодействовали со снижением ФА в лобно-мостовом пути, левом дугообразном пучке и верхнем продольном пучке также с левой стороны. Кроме того, содержание железа в правой скорлупе коррелировало с ФА контралатерального корково-таламического пути.

Кроме этого, впервые отмечена двусторонняя корреляция со степенью функциональности средней ножки мозжечка, которая представляет собой концентратор входящей информации от мышц тела. Таким образом, нарушение проведения центростремительной импульсации в мозжечок может приводить к нарушению регуляции тонуса поперечно-полосатой мускулатуры и, как следствие, вносить свой вклад в формирование ригидности мышц при БП.

Взаимосвязи БШ по мере увеличения в нем содержания железа были достаточно разнообразны и характеризовались односторонними связями. Так, правый БШ показал корреляции с ипсилатеральными нижней ножкой мозжечка и дорзальным продольным пучком, а левый БШ – с корково-таламическим путем, теменно-мостовым трактом, а также дугообразным и нижним продольным пучком одноименной стороны. Стоит отметить, что корреляционные связи слева являлись идентичными таковым в левой ЧС, КЯ и скорлупе.

Впервые в ходе проведения корреляционного анализа была выявля-

на связь с нижней ножкой мозжечка, которая состоит из множества как входящих, так и нисходящих волокон.

Функцией нижней ножки мозжечка является обеспечение процесса интеграции проприоцептивного сенсорного ввода с моторными вестибулярными функциями, такими как поддержание равновесия и осанки. Становится понятным, что нарушение нормальной деятельности данного образования может приводить к нарушению вышеописанных функций и развитию или усугублению постуральной неустойчивости при БП.

На III стадии БП отмечается уже двусторонняя связь БШ с левым корково-таламическим путем, а также присоединение левой зрительной лучистости, правого вертикального затылочного пучка и средней ножки мозжечка. Вертикальный затылочный пучок состоит из длинных нервных волокон, образующих связи между различными областями затылочной доли ГМ. Его функция до конца еще не изучена, однако исследования показывают, что она связана не только с обеспечением синтеза визуальной информации, но и с когнитивными функциями, поскольку его повреждение может привести к алексии.

На II стадии БП ХЯ продемонстрировали разнообразные корреляции с различными структурами белого вещества ГМ. Повышенное депонирование железа в правом ХЯ оказывало отрицательное влияние на функцию контралатеральных слуховой лучистости, височно-мостового пути и вертикального затылочного пучка, а также передней комиссуры и правой нижней ножки мозжечка. Накопление железа в левом ХЯ обуславливало дисфункцию корково-таламического и теменно-мостового путей, дугообразного и нижнего продольного пучков на одноименной стороне. Таким образом, корреляционные взаимодействия ХЯ повторяют аналогичные в случаях уже рассмотренных выше базальных ганглиев, подчеркивая общую направленность патологического процесса. На более поздней стадии

заболевания влияние накопления железа в ХЯ на дисфункцию белого вещества ГМ значительно уменьшается и состоит в снижении ФА в передней комиссуре и левом красно-ядерно-спинномозговом пути в отношении правого ХЯ и дисфункции ипсилатерального дугообразного пучка в отношении левого ХЯ.

При анализе корреляционных взаимодействий накопления железа в ЗЯ оказалось, что на II стадии БП существует единственная двусторонняя корреляция с уровнем ФА в правом нижнем продольном пучке. При переходе в III стадию отмечается значительное увеличение влияния избыточного содержания железа в ЗЯ на дисфункцию проводников белого вещества ГМ. Двусторонние взаимодействия отмечаются в отношении левых слуховой лучистости, височно-мостового тракта, вертикального затылочного пучка, а также передней комиссуры. Кроме этого, левое ЗЯ продемонстрировало дополнительные односторонние связи с обоими нижними продольными пучками и правым крючковидным пучком.

Для крючковидного пучка выявленная корреляция является единственной за все время проведения

корреляционного анализа. Анатомически данный тракт соединяет части лимбической системы (например, миндалевидное тело) в височной доле с орбитофронтальной корой [17], также он является одним из самых молодых проводящих путей ГМ. В настоящее время представления о функциях крючковидного пучка остаются темой для дискуссий. По-видимому, данный тракт вовлечен в формирование ассоциативной и эпизодической памяти, а также участвует в осуществлении лингвистической и социально-эмоциональной памяти. Кроме того, согласно современным представлениям, изменения структуры крючковидного пучка сопровождают такие психические и неврологические заболевания, как шизофрения, тревожные расстройства и болезнь Альцгеймера [18].

Таким образом, полученные данные демонстрируют крайне обширное влияние накопления железа в базальных ганглиях на дисфункцию различных путей ГМ. При этом эти нарушения объясняют значительное количество симптомов, возникающих у пациентов с БП как на ранней, так и на более поздних стадиях.

Заключение

В исследовании установлены корреляционные связи, указывающие на сочетание прогрессирующего процесса накопления железа в структурах экстрапирамидной системы и уменьшения степени ФА проводников ГМ. Выявлены структуры белого вещества, нарушение целостности которых коррелирует со степенью накопления железа в базальных ганглиях, что находит отражение в клинической картине БП и ее осложнений. Полученные данные позволяют расширить представления о патогенезе БП, оценить нейровизуализационные особенности при различных стадиях заболевания и обосновать клинические феномены, развивающиеся при БП. Также установлено, что в прогрессирующей болезни важное значение имеет накопление железа в подкорковых структурах, что подтверждает тезис о роли ферроптоза в генезе нейродегенеративных заболеваний. Таким образом, современные методики нейровизуализации МРТ, в частности SWI и ДТ-МРТ, расширяют возможности исследования патогенеза БП и ее осложнений.

Список литературы:

1. Fayyad M., Salim S., Majbour N. et al. Parkinson's disease biomarkers based on α -synuclein. *J Neurochem.* 2019;150(5):626–636. DOI: 10.1111/jnc.14809.
2. Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197–211. DOI: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
3. Mat Taib C.N., Mustapha M. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: A promising direction of therapeutic strategies. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021;21(4):422-433. DOI: 10.17305/bjbm.2020.5181.
4. Ren J.X., Sun X., Yan X.L. et al. Ferroptosis in Neurological Diseases. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:218. DOI: 10.3389/fncel.2020.00218.
5. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
6. Li J., Cao F., Yin H.L. et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2.
7. Haacke E.M., Tang J., Neelavalli J. et al. Susceptibility mapping as a means to visualize veins and quantify oxygen saturation. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32(3):663–676. DOI: 10.1002/jmri.22276.
8. Tang J., Liu S., Neelavalli J. et al. Improving susceptibility mapping using a threshold-based K-space/image domain iterative reconstruction approach. *Magn Reson Med.* 2013;69(5):1396–1407. DOI: 10.1002/mrm.24384.
9. Yeh F.C., Panesar S., Fernandes D. et al. Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *Neuroimage.* 2018;178:57–68. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.027.
10. Siless V., Chang K., Fischl B. et al. AnatomicCuts: Hierarchical clustering of tractography streamlines based on anatomical similarity. *Neuroimage.* 2018;166:32–45. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.10.058.
11. Phillips O.R., Clark K.A., Woods R.P. et al. Topographical relationships between arcuate fasciculus connectivity and cortical thickness. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(11):1788–1801. DOI: 10.1002/hbm.21147.
12. Makris N., Pandya D.N. The extreme capsule in humans and rethinking of the language circuitry. *Brain Struct Funct.* 2009;213(3):343–58. DOI: 10.1007/s00429-008-0199-8.
13. Senova S., Fomenko A., Gondard E. et al. Anatomy and function of the fornix in the context of its potential as a therapeutic target. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(5):547–559. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322375.
14. Rabin J.S., Perea R.D., Buckley R.F. et al. Synergism between fornix microstructure and beta amyloid accelerates memory decline in clinically normal older adults. *Neurobiol Aging.* 2019;81:38–46. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.05.005.

15. Kamali A., Kramer L.A., Frye R.E. et al. Diffusion tensor tractography of the human brain cortico-ponto-cerebellar pathways: a quantitative preliminary study. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32(4):809–17. DOI: 10.1002/jmri.22330.
16. Kiernan J.A., Rajakumar R. *Barr's The Human Nervous System: An Anatomical Viewpoint*, Wolters Kluwer Health; 10th edition; 2013:448.
17. Metoki A., Alm K.H., Wang Y. et al. Never forget a name: white matter connectivity predicts person memory. *Brain Struct Funct*. 2017;222(9):4187–4201. DOI: 10.1007/s00429-017-1458-3.
18. Kierońska S., Sokal P., Dura M. et al. Tractography-Based Analysis of Morphological and Anatomical Characteristics of the Uncinate Fasciculus in Human Brains. *Brain Sci*. 2020;10(10):709. DOI: 10.3390/brainsci10100709.

Сведения об авторах:

Буряк Андрей Борисович — врач-невролог неврологического отделения № 2, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6ж; ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-7099-1311.

Труфанов Артем Геннадьевич — д.м.н., доцент кафедры нервных болезней им. М.И. Аствацатурова, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6ж; ORCID iD 0000-0003-2905-9287.

Рашидова Севара Наримановна — ординатор кафедры неврологии им. академика С.Н. Давиденкова, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-3371-6721.

Ефимцев Александр Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID iD 0000-0003-2249-1405.

Кузнецова Евгения Викторовна — преподаватель кафедры организации обеспечения медицинским имуществом войск (сил), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6ж; ORCID iD 0000-0001-7612-792X.

Одинак Мирослав Михайлович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6ж; ORCID iD 0000-0002-7314-7711.

Литвиненко Игорь Вячеславович — д.м.н., профессор, начальник кафедры нервных болезней им. М.И. Аствацатурова, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6ж; ORCID iD 0000-0001-8988-3011.

Контактная информация: Буряк Андрей Борисович, buriak.md@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

About the authors:

Andrey B. Buryak — neurologist of Neurological Department No. 2, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7099-1311.

Artem G. Trufanov — Dr. Sc. (Med.), associate professor of M.I. Astvatsaturov Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2905-9287.

Sevara N. Rashidova — resident of Academician S.N. Davidenkov Department of Neurology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3371-6721.

Aleksandr Yu. Efimtsev — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of X-ray Diagnostics and Medical Imaging, V.A. Almazov National Medical Research Center, 2, Akkuratov str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2249-1405.

Evgeniya V. Kuznetsova — lecturer of the Department of the Providing Army (Forces) with Medical Equipment, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7612-792X.

Miroslav M. Odinak — Dr. Sc.(Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7314-7711.

Igor V. Litvinenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of M.I. Astvatsaturov Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8988-3011.

Contact information: Andrey B. Buryak, buriak.md@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Перекрестные помехи веганства у подростков и дефицита витамина B12: клинический случай



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

В современном мире повышается число людей, предпочитающих различные растительные диеты. В Европе – в Германии, Австрии и Швеции – процент вегетарианцев достигает 10 % населения. Среди германских подростков в возрасте от 14 до 17 лет 2 % подростков мужского пола и 6 % подростков женского пола считали себя вегетарианцами (по данным Rudloff S, Bühner C, Jochum F, et al, 2019 г.). Вегетарианская диета в детском и подростковом возрасте может привести к развитию субклинического гиповитаминоза витамина B12 и дальнейших неврологических осложнений. Представлено наблюдение сочетания B12 дефицитной анемии и фуникулярного миелоза у подростка-вегана. Выраженный длительный дефицит витамина B12 привел к тяжелому течению с психоневрологической симптоматикой, экстрапирамидными нарушениями, стойкими полинейропатическими осложнениями. Фуникулярный миелоз в определенной степени является «подзабытым» диагнозом. Осведомленность об этом критическом расстройстве обеспечивает своевременный мультидисциплинарный менеджмент таких пациентов.

Ключевые слова: подростки, веганство, вегетарианская диета, дефицит витамина B12, фуникулярный миелоз.

L.B. Kuanova, Corporate Foundation «University Medical Center»

Введение

В современном мире неуклонно повышается число людей, предпочитающих различные растительные диеты. В частности, за последнее десятилетие число веганов увеличилось на 350 % [1]. В Европе – в Германии, Австрии и Швеции – процент вегетарианцев достигает 10 % населения. Последние данные в Италии показывают, что число вегетарианцев и веганов выросло с 6 % в 2013 году до 10 % в 2016 году, из которых 1 % заявили, что являются веганами [2]. Азия является континентом с самой высокой распространенностью: 19 % населения применяют эту практику. В Индии почти 40 % населения являются веганами и/или вегетарианцами, это страна с самой высокой распространенностью этого стиля питания в мире [3]. Вегетарианцы, как правило, исключают потребление красного мяса, птицы и/или рыбы. Лакто-ово-вегетарианцы включают в свой рацион молочные продукты и яйца, тогда как веганы исключают

все мясное и другие продукты животного происхождения.

Есть ряд причин, по которым предпочтение отдается вегетарианской диете. Чаще всего причины коренятся в этических, моральных, религиозных или экологических взглядах. Среди них, сострадание к животным, желание защитить окружающую среду или предотвратить определенные болезни [4,5]. Коммерческий бизнес в пищевой промышленности быстро ответил на эту тенденцию, в последнее десятилетие наблюдается резкое увеличение продаж продуктов из растительных заменителей молока, яиц, мяса. С 2010 по 2015 год среднегодовой рост продаж вегетарианских продуктов составил 17 % [6, 7]. При правильном планировании эти диеты могут принести много пользы для здоровья. Проблема возникает при риске недостаточного снабжения питательными веществами, микроэлементами. Одной из классических критичных ситуаций является дефицит витамина B12. Растения и овощи прак-

тически не содержат витамин B12, он содержится только в продуктах животного происхождения. Недооценка дефицита этого витамина приводит к необратимым гематологическим и психоневрологическим нарушениям.

Следует упомянуть, что у ряда лиц можно видеть черты патологической одержимости здоровым питанием (нервная орторексия, по определению Bratman S., Knight D., 1997) [8], воспитание своих детей с раннего возраста с таким стилем питания.

История болезни

17-летний мальчик в течение месяца отмечал общую слабость и неустойчивость в ногах, ощущение «хождения по мягкому ковру», одышку при незначительной физической нагрузке. При обследовании обнаружено падение уровня гемоглобина до 51 г/л, был госпитализирован в гематологическое отделение. Предварительный диагноз: Анемия смешанного генеза (железодефицитная анемия + витамин

В12 дефицитная анемия), тяжелой степени. Миокардиодистрофия 1 степени.

Начато лечение по поводу железодефицитной анемии, дефицита витамина В12 (с уровня 180 нг/мл). В течение последующих 2 недель состояние резко ухудшалось. Появились тонико-клонические судорожные приступы 2-3 раза в день, психомоторное возбуждение, трудности с мочеиспусканием, гиперкинезы языка, лица, верхних и нижних конечностей.

Из анамнеза: вегетарианец с 6-летнего возраста, мама ребенка веган, отец – вегетарианец. Группа крови – 0 (I).

Неврологический статус: пониженного питания. Кожные покровы чистые. Язык уплотнен, с малиновым оттенком, исчерченный трещинами по бокам. В области поясничного отдела слева выступающее образование плотное на ощупь 15x15 см, багровой окраски. Положение в постели активное. Объем активных, пассивных движений полный. Самостоятельно садится, не ходит. Мочевой катетер. На вопросы отвечает, команды выполняет. Эмоционально лабилен, инфантилен. Со стороны черепных нервов без патологии. Мышечный тонус диффузно снижен. Хореоформный гиперкинез верхних конечностей, кистей, шеи, языка. Потери пространственной, глубокой и вибрационной чувствительности нет. Сенсорная атаксия. Нарушение функции тазовых органов по типу недержания. Сухожильная асимметрия, слева выше. Положительный флексорный симптом Бабинского слева.

Компьютерная томография головного мозга – данных за ОНМК не выявлено. Признаки энцефалопатии. Киста прозрачной перегородки.

МРТ головного мозга – расширение субарахноидальных пространств.

МРТ поясничного отдела – фораминальная протрузия диска L4-L5. Сколиоз. Консультация психиатра. Галлюциаторно-параноидный синдром с психическими (сенсорными) автоматизмами с психомоторным возбуждением.

Неврологический диагноз: Дисметаболическое заболевание спинного мозга и периферической нервной системы. Пернициозная анемия. Фуникулярный подострый комбинированный миелоз, поздняя стадия, резистентное течение. Атаксическая параплегия. Экстрапирамидный хореоформный, оперкулярный синдром. Нарушение функции тазовых органов по типу задержки мочи. Реактивные нейрокognитивные нарушения.

В дальнейшем, на фоне восполнения терапевтических доз витамина В12 и лечения урологического, психиатрического, неврологического, реабилитационного профиля, расширения диеты до лактоово-вегетарианской, состояние пациента улучшилось. Стабилизировались гематологические показатели, купировались экстрапирамидные и корковые нарушения. В последующие 2 месяца передвигался на коляске, стоял только с поддержкой, затем длительно ходил с опорой на трости-ходунки, через 4 месяца после выписки стал передвигаться самостоятельно на небольшое расстояние.

Обсуждение

Количество людей, придерживающихся альтернативных режимов (веганского или вегетарианского) питания, постепенно увеличивается в том числе среди детей и подростков. Если ранее дефицит витамина В12 больше ассоциировался с лицами пожилого и старческого возраста [9, 10], в настоящее время ситуация меняется. Североамериканская организация сообщает об 1 % распространенности веганства среди детей [11]. Среди подростков в возрасте от 14 до 17 лет, участвовавших в опросе KiGGS 2003–2006 гг. (национальное исследование здоровья детей и подростков в Германии), 2 % подростков мужского пола и 6 % подростков женского пола считали себя вегетарианцами [12].

Дефицит витамина В12 распознается неудовлетворительно в связи с вариабельной и неспецифичной клинической картиной. Диагноз подтверждается низкой

концентрацией витамина В12 в сыворотке крови (менее 150 пмоль/л или 100 пг/мл), в сомнительных случаях диагностике помогает обнаружение повышенного уровня гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. Измерение уровня витамина В12 само по себе обычно не позволяет установить диагноз его дефицита. При диагностическом тестировании низкие уровни гомотранскобаламина в крови или моче могут указывать на дефицит и истощение запасов витамина В12. Этот лабораторный результат является самым ранним признаком дефицита витамина В12, даже в тех случаях, когда клинические и гематологические симптомы еще не проявляются. Повышенный уровень метилмалоновой кислоты (ММА), обычно наряду с высоким уровнем гомоцистеина, указывает на функциональный дефицит витамина В12. В сомнительных случаях необходимо изучение вовлеченных в те же метаболические процессы, что и витамин В12, субстратов (гомоцистеин, метилмалоновая кислота), по уровню которых судят о метаболическом или биохимическом дефиците витамина В12. Особенно важны для диагностики результаты этих исследований при промежуточном уровне витамина В12 (от 200 до 400 пг/мл) [13].

Особое значение приобретают психоневрологические последствия дефицита витамина В12 вплоть до тяжелых ментальных нарушений в виде галлюциаторно-бредового и параноидного синдромов, фуникулярного миелоза. Фуникулярный миелоз является «подзабытым диагнозом». Так, поиск с глубиной 10 лет по тегу «funicular myelosis» обнаруживает только 4 работы в pubmed.

Существенно, в современных условиях стала более заметной тенденция к изменению последовательности развития проявлений гиповитаминоза: симптомы поражения нервной системы предшествуют развитию анемии [13,14]. Неврологические признаки возникают из-за поражения как белого, так и серого вещества, миелина.

Серьезные нарушения включают подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга (фуникулярный миелоз), сенсомоторную полинейропатию, невропатию зрительного нерва. Повреждение миелина вызывает атаксию, арефлексию, парестезии. Пациентам требуется длительное неврологическое наблюдение и лечение. В зависимости от преобладания поражения задних или боковых столбов спинного мозга выделяют три клинические формы: заднестолбовая, пирамидная, комбинированная. При поражении задних столбов спинного мозга в клинике наблюдается: потеря пространственной, глубокой и вибрационной чувствительности, сенсорная атаксия и затруднения при ходьбе, нарушение функции тазовых органов по типу недержания, снижение сухожильных рефлексов арефлексии, атрофия мышц нижних конечностей, сохранение болевой чувствительности. При поражении боковых столбов (спастический спинальный паралич): нижний спастический парализ с повышением тонуса, повышенными рефлексами и клонусами, положительные патологические рефлексы, нарушения

функции тазовых органов по типу задержки.

Потребности в питании растущих детей и подростков, как правило, могут быть удовлетворены за счет сбалансированной диеты на основе овощей; однако из-за более высокой потребности в питательных веществах на килограмм массы тела дети-вегетарианцы имеют более высокий риск развития дефицита питательных веществ, чем взрослые. Витамин B12, содержащийся в некоторых новых пищевых продуктах для вегетарианцев, таких как ферментированное соевое молоко, грибы или водоросли, не удовлетворяет в достаточной мере потребности детей в витамине B12 из-за плохой биодоступности [15]. До сих пор полностью не выяснено, перевешивают ли соответствующие преимущества для здоровья вегетарианцев риски дефицита питательных веществ.

В зависимости от статуса витамина B12 и возраста человека рекомендуются пероральные добавки в дозе 5-25 мкг/день; рекомендации 1-3 мкг/день, приведенные в референсных значениях DACH, относятся только к лицам, имеющим достаточные резервы [14]. В слу-

чае выраженного дефицита витамина B12 педиатры рекомендуют начинать лечение с однократной внутримышечной инъекции, например, 1000 мкг. Детям и подросткам рекомендуется принимать в качестве альтернативы парентеральной терапии дефицита витамина в суточной дозе до 1,0 мг. Взрослым в тяжелых случаях на начальном этапе лечения рекомендуется принимать по 2 таблетки B12 Анкерманн®.

Заключение

Вегетарианская диета в детском и подростковом возрасте требует хорошей осведомленности и наблюдения со стороны педиатра в сотрудничестве с диетологом.

Витамин B12 следует принимать людям всех возрастных групп, которые придерживаются строгой веганской диеты и не употребляют продукты животного происхождения.

Фуникулярный миелоз в определенной степени является «подзабытым» диагнозом. Осведомленность об этом критическом расстройстве обеспечивает сложный мультидисциплинарный менеджмент таких пациентов.

Список литературы:

1. Sakkas H, Bozidis P, Touzios C, et al. Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(2):88. Published 2020 Feb 22. doi:10.3390/medicina56020088
2. Hargreaves SM, Raposo A, Saraiva A, Zandonadi RP. Vegetarian Diet: An Overview through the Perspective of Quality of Life Domains. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4067. Published 2021 Apr 12. doi:10.3390/ijerph18084067
3. Hargreaves SM, Raposo A, Saraiva A, Zandonadi RP. Vegetarian Diet: An Overview through the Perspective of Quality of Life Domains. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4067. Published 2021 Apr 12. doi:10.3390/ijerph18084067
4. Parra-Fernández ML, Manzanque-Cañadillas M, Onieva-Zafra MD, et al. Pathological Preoccupation with Healthy Eating (Orthorexia Nervosa) in a Spanish Sample with Vegetarian, Vegan, and Non-Vegetarian Dietary Patterns. *Nutrients*. 2020;12(12):3907. Published 2020 Dec 21. doi:10.3390/nu12123907
5. Locke A., Schneiderhan J., Zick S.M. Diets for health: Goals and guidelines. *Am. Fam. Physician*. 2018;97:721-728
6. Rudloff S, Bühner C, Jochum F, et al. Vegetarian diets in childhood and adolescence: Position paper of the nutrition committee, German Society for Paediatric and Adolescent Medicine (DGKJ). *Mol Cell Pediatr*. 2019;6(1):4. Published 2019 Nov 12. doi:10.1186/s40348-019-0091-z
7. Institut für Handelsforschung. Pressemitteilung. Köln: IFH; 2016.
8. Bratman S., Knight D. Health food junkie // *Yoga J.* – 1997. – Т. 136. – С. 42-50
9. Богданов А.Н., Щербак С.Г., Павлович Д. Анемии в пожилом и старческом возрасте // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2018. – Т. 10. – No 2. – С. 19-26. doi: 10.17816/mechnikov201810219-26
10. Bivi D, Di Chio T, Geri F, et al. Raising Children on a Vegan Diet: Parents' Opinion on Problems in Everyday Life. *Nutrients*. 2021;13(6):1796. Published 2021 May 25. doi:10.3390/nu13061796
11. 2010 Poll: How Many Youth Are Vegetarian? [Vegetarian Resource Group. [(accessed on 3 May 2020)]; Available online: https://www.vrg.org/press/youth_poll_2010.php.
12. Mensink GBM, Kleiser C, Richter A. Lebensmittelverzehr bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendstudien (KIGGS) Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2007;5(6):609-623. doi: 10.1007/s00103-007-0222-x.
13. Bjørke Monsen A.L., Ueland P.M., Vollset S.E., Guttormsen A.B., Markestad T., Solheim E., et al. Determinants of cobalamin status in newborns. *Pediatrics* 2001; 108: 624-30
14. Watanabe FJ, Yabuta Y, Tanioka Y, Bito T. Biologically active vitamin B12 compounds in foods for preventing deficiency among vegetarians and elderly subjects. *Agric. Food Chem*. 2013;61:6769-6775. doi: 10.1021/jf401545z.

ТЕПЕРЬ У ВАС ЕСТЬ ВЫБОР



NEW

B₁₂ Анкерманн®

Цианокобаламин Cyanocobalamin

Қабықпен қапталған таблеткалар

Reg.удостоверение: РК-ЛС-5 № 023612

Тіркеу куәлігі: ҚР-ДЗ-5 № 023612

Құрамы: бір таблеткада құрамында белсенді зат 1,0 мг цианокобаламин, қосынды заттар: лактоза моногидраты, повидон К30, стеарин қышқылды, натрий кроскармеллозасы, Қабығының құрамы: сахароза, титанный қос талшық (E171).

Дозасы: Қоса берілген нұсқаулыққа сәйкес.

50 таблетка



B₁₂ АНКЕРМАНН® - ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА B₁₂

- Профилактика и лечение макроцитарных анемий, связанных с дефицитом витамина B₁₂ в результате гастроктомии, мальабсорбции, строгого вегетарианства
- Клинический дефицит витамина B₁₂ в виде неврологических расстройств, таких как полинейропатия, фуникулярный миелоз

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета Фармации
Министерства здравоохранения Республики
Казахстан от «23» апреля 2018 г. № N014592

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

B₁₂ Анкерманн®
Торговое название B₁₂ Анкерманн®
Международное непатентованное наименование
Цианокобаламин

Показания к применению

- пернициозная анемия (болезнь Аддисона) или B₁₂-дефицитная анемия (злокачественная анемия) обусловленная нарушением кровотока из-за недостатка в организме витамина B₁₂
- профилактика и лечение других макроцитарных анемий, связанных с дефицитом витамина B₁₂ (гематологические нарушения, гиперхромная макроцитическая мегалобластная анемия и прочие анемии), в результате гастроктомии, мальабсорбции, строгого вегетарианства
- клинический дефицит витамина B₁₂ в виде неврологических расстройств, таких как полинейропатия, фуникулярный миелоз (заболевание спинного мозга), подтвержденные пробой Шиллинга (Schilling test)

Способ применения и дозы

Таблетку, покрытую оболочкой, следует проглатывать целиком, заливая небольшим количеством жидкости, предпочтительно утром натощак. Длительность лечения определяется терапевтическим ответом. С помощью целевой диагностики и контроля лечения определяется оптимальная доза цианокобаламина для пациента.

Взрослые

В отсутствие иных предписаний, для взрослых суточная доза составляет 1 таблетку B₁₂ Анкерманн® при лечении клинического дефицита витамина B₁₂. В тяжелых случаях на начальном этапе лечения рекомендуется принимать по 2 таблетки B₁₂ Анкерманн®. При тяжелых неврологических симптомах на начальном этапе рекомендуется парентеральное применение (1000.0 мг внутримышечно).

Дети и подростки

Для детей и подростков цианокобаламин для перорального применения в суточной дозе до 1,0 мг рекомендуется принимать в качестве альтернативы парентеральной терапии дефицита витамина B₁₂.

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам рекомендуются обычные режимы дозирования.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациенты с умеренной почечной недостаточностью могут принимать B₁₂ Анкерманн® в обычной дозировке. В случаях тяжелой почечной недостаточности рекомендуется снижение дозы и регулярный контроль уровня витамина B₁₂ в сыворотке.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетические данные и клинический опыт у пациентов с нарушениями функции печени отсутствуют. Безопасность и эффективность у пациентов с нарушениями функции печени не установлены.

Побочные действия

Для оценки побочных эффектов представлена классификация ВОЗ с данными о частоте проявления:
Частота: (от 1/1000 до <1/100)

- тяжелые реакции гиперчувствительности, которые могут проявляться в виде аллергической сыпи, кожной сыпи или зуд на больших участках тела

Неизвестно:

- угридные кожные реакции, буллезные извержения
- лихорадка как общее расстройство, тремор, озноб, горячий прилив к лицу, головокружение, недомогание, тошнота и нарушение в месте введения
- реактивный тромбоцитоз

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ

- редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, мальабсорбция глюкозы-галактозы, непереносимость фруктозы или недостаточность сахаразы-изомальтазы
- при детоксикации цианидов (например, пациентам с токсической табачной амблиопией)

или ретробульбарным невритом при злокачественной анемии), в этом случае необходимо принимать другие производные кобаламина

- при подверженности атрофии зрительного нерва Лебера

- мегалобластная анемия у беременных

- выявленный дефицит фолатов и фолиевой кислоты

- детский возраст до 6 лет

Особые указания

Беременность и лактация

Витамин B₁₂ проникает через плаценту и проявляется в грудном молоке.

Прием витамина B₁₂ в период беременности и лактации представляет минимальный риск для плода и младенца, наоборот, очевидна польза для матери и плода. В случае дефицита витамина B₁₂.

Особенности влияния препарата на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами.

Не влияют

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Рекомендовано перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению

Наименование, адрес и контактные данные организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство Вөрвэг Фарма ГмбХ и Ко. КГ в

Республике Казахстан и Средней Азии,

050000, Республика Казахстан,

г. Алматы, ул. Богенбай батыра 148, оф. 303

тел./факс: (727) 311 67 99, 311 67 79;

e-mail: info@woerwegpharma.kz

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ РК-ЛС-5N023612

Дата государственной регистрации (перерегистрации):

23.04.2018. №N014592

Действительно до: 23.04.2023

DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-9-11-16

Физиологические показатели при различном прогнозе острого периода геморрагического инсульта



И.С. Курепина, Р.А. Зорин, А.А. Косолапов
ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

Целью исследования является выявление различий физиологических показателей в группах пациентов в остром периоде геморрагического паренхиматозного инсульта (супратенториальных полушарных гематом) с благоприятным прогнозом и летальным исходом.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 96 пациентов, страдающих геморрагическим инсультом супратенториальной локализации. Диагноз геморрагического инсульта определялся на основе данных нейровизуализации, клинической синдромологии и анамнеза, клинико-лабораторных данных. На основе кластерного анализа и экспертных оценок выделены две группы: 49 пациентов с летальным исходом острого периода геморрагического инсульта и 47 человек с благоприятным прогнозом. Проводилась оценка уровня сознания, когнитивных функций, нейрофизиологических показателей: электроэнцефалография (ЭЭГ), исследование когнитивных вызванных потенциалов P300, вариабельности сердечного ритма (BCP).

Результаты. У больных с благоприятным прогнозом полная амплитуда спектра ЭЭГ была выше в сравнении с таковой у лиц с летальным исходом (статистически значимые результаты представлены во всех отведениях). Выявлено значимое увеличение средней частоты тета-колебаний в обеих группах, особенно в группе летального исхода. При исследовании P300 у пациентов с летальным исходом заболевания зафиксирована значимо меньшая амплитуда P2N2 в Fz, чем при благоприятном прогнозе: 5,1 (2,6; 9,1) мкВ против 8,9 (5,6; 20,4) мкВ ($U = 148$; $p = 0,021$). При сравнительном анализе BCP значимые различия выявлены только по частоте сердечных сокращений (среднему интервалу R-R): она была ниже у больных с летальным исходом острого периода геморрагического инсульта: 696 (608; 836) мс против 806 (743; 911) мс ($U = 181$; $p = 0,033$). У пациентов с летальным исходом определялось увеличение числа линейных корреляций физиологических показателей по сравнению с таковым у больных с благоприятным прогнозом.

Заключение. Летальному исходу острого периода геморрагического инсульта предшествуют редукция основного коркового ритма, нарастание медленно-волновой активности, снижение активации механизмов опознания стимула, по данным когнитивных вызванных потенциалов P300. Анализ степени сопряжения физиологических механизмов регуляции уровня функциональной активности головного мозга (ЭЭГ), нейрофизиологических коррелятов опознания стимула и принятия решения по отношению к нему (P300), а также механизмов вегетативной регуляции (BCP) указывает на ограничение функциональных резервов у больных с летальным исходом заболевания.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, потенциал, связанный с событием, вариабельность сердечного ритма, корреляционный анализ.

Для цитирования: Курепина И.С., Зорин Р.А., Косолапов А.А. Физиологические показатели при различном прогнозе острого периода геморрагического инсульта. Доктор.Ру. 2021; 20(9): 11–16. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-11-16
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Вклад авторов: Курепина И.С., Косолапов А.А. — отбор, обследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Зорин Р.А. — анализ и интерпретация данных, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Геморрагический инсульт является вторым по распространенности типом инсульта, что составляет 10–50 % случаев в зависимости от населения, расы и региона. Диапазон летальности – от 35 % через 7 дней до 59 % через год; 50 % смертельных случаев происходят в первые 48 часов после появления первых клинических симптомов [1, 2]. Оставшиеся в живых часто остаются с тяжелой инвалидностью, и лишь менее 40 %

пациентов восстанавливают функциональную независимость [3].

Оценка нейрофизиологических показателей в остром периоде геморрагического инсульта позволяет использовать дополнительные предикторы дальнейшего течения заболевания наряду с клиническими и нейровизуализационными данными [4–6].

В целом худший прогноз ассоциирован с замедлением или редукцией альфа-ритма как основного коркового ритма, нарастанием индекса и мощности медленно-волновой активности, избыточной активацией симпатического контура автономной нервной системы. Исследование когнитивных вызванных потенциалов позволяет дополнительно оценить нейрофизиологические корреляты степени выраженности расстройства сознания [7, 8].

Целью исследования является выявление различий физиологических показателей в группах пациентов в остром периоде геморрагического паренхиматозного инсульта (супратенториальных полушарных гематом) с благоприятным прогнозом и летальным исходом.

Материалы и методы

С целью изучения исходной сопоставимости групп проанализированы анамнестические данные, показатели клинического, инструментального и лабораторного обследований 96 пациентов. Исследование проводилось в Областной клинической больнице Рязани с 2018 по 2021 г. Среди участников было несколько больше мужчин ($n = 52$; 54,2 %). Сопоставление больных по возрасту выявило преобладание возрастной категории 50–59 лет среди мужчин ($n = 16$; 30,8 %) и 70–79 лет среди женщин ($n = 12$; 27,3 %). Средний возраст женщин составил 73,5 года, мужчин – 66,1 года.

Рентгеновская КТ выполнялась на аппарате Toshiba Aquilion 64 (Toshiba, Япония).

Диагноз геморрагического инсульта определялся на основе данных нейровизуализации, клинической синдромологии и анамнеза (особенностей начала и течения за-

болевания), клинико-лабораторных данных.

Критерии включения в исследование:

1) нетравматическая полушарная гематома супратенториальной локализации, верифицированная в день поступления, что подтверждено рентгеновской КТ;

2) отсутствие у пациентов показаний для хирургического лечения.

Критерии исключения: субарахноидальные кровоизлияния, кровоизлияния аневризматического характера, только вентрикулярные кровоизлияния.

Для оценки динамики состояния пациентов с геморрагическим инсультом определяли показатели Cerebrolysin and recovery after stroke, а также шкалы комы Глазго на 1-е (день поступления), 3-и и 21-е сутки.

На основе кластерного анализа и экспертных оценок выделены две группы: 49 пациентов с летальным исходом острого периода геморрагического инсульта и 47 человек с благоприятным прогнозом.

Первично выделение группы пациентов с летальным исходом основывалось на их гибели вследствие отека-набухания головного мозга.

Регистрация ЭЭГ осуществлялась при помощи программного комплекса «Нейрон-Спектр.Нет» по схеме 10–20 при 19-канальной записи с анализом спектральных показателей ЭЭГ в парадигме oddball (при невозможности реакции пациента на стимул производилась подача различающихся стимулов без нажатия на кнопку). Потенциал P300 регистрировали в рамках вероятностной парадигмы появления значимого стимула (тон 2000 Гц) и незначимого стимула (тон 1000 Гц). Вероятность появления значимого стимула составила 30 %, незначимого – 70 %, длительность стимула была 50 мс интенсивность – 70 Дб SPL, использовались наушники [9, 10].

Для регистрации variability сердечного ритма (BCP) применялись прибор «Варикард 2.5» (фирма «Рамена», Рязань) и программа ИСКИМ (версия 6.0). Оценивались ЧСС, среднее квадратичное отклонение, коэффициент вариации, индекс

напряжения регуляторных систем.

Выполнен анализ мощности спектральных составляющих динамического ряда кардиоинтервалов с определением мощности медленных волн 1-го (LF) и 2-го порядка (VLF) [11].

Оценка статистической значимости различий между группами проводилась методами непараметрической статистики с применением критерия Манна – Уитни U (Z), описание данных предполагало выделение медианы (Me), нижнего (LQ) и верхнего квартилей (UQ). Искусственные нейронные сети создавались, обучались и тестировались при помощи программы Statistica 10.0 Ru.

В качестве контрольной группы (для оценки валидности используемых нейрофизиологических показателей) обследованы 28 пациентов с дорсопатией шейного отдела позвоночника (умеренным мышечно-тоническим синдромом) вне стадии обострения и без неврологических нарушений, указаний на эпизоды нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и признаков компрессии и гемодинамически значимых стенозов магистральных сосудов шеи, по данным ультразвуковой доплерографии.

Потенциал, связанный с событием: интенсивность обоих видов стимулов – порядка 60–80 дБ (иногда до 100 дБ); частота низкого тона – 1000 Гц, высокого – 2000 Гц. Появление значимого стимула выставляется с вероятностью 20–30 % от общего количества стимулов. Длительность стимула – 50 мс. Межимпульсный интервал – 1–2 с.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены показатели частоты альфа-колебаний в выделенных группах.

Паттерны спонтанной ЭЭГ значимо не различались в параметрах распределения ритмизированной альфа-активности по уровню амплитуды. В группе с летальным исходом фоновая активность была представлена так называемым медленным вариантом альфа-ритма. В группе с благоприятным прогнозом доминирующая активность составила 10,1–

Таблица 1. Частота альфа-колебаний в группах с благоприятным прогнозом и летальным исходом инсульта, Гц

| Отведения | Пациенты с благоприятным прогнозом | | | Пациенты с летальным исходом | | | U | P |
|-----------|------------------------------------|------|------|------------------------------|-----|------|-----|-------|
| | Me | LQ | UQ | Me | LQ | UQ | | |
| T3 | 10,3 | 10,0 | 10,5 | 10,1 | 9,8 | 10,5 | 329 | 0,049 |
| T4 | 10,2 | 10,1 | 10,6 | 10,2 | 9,7 | 10,5 | 379 | 0,207 |
| P3 | 10,3 | 10,1 | 10,6 | 9,9 | 9,7 | 10,5 | 315 | 0,030 |
| P4 | 10,2 | 10,0 | 10,5 | 10,0 | 9,7 | 10,4 | 337 | 0,063 |
| O1 | 10,3 | 10,0 | 10,6 | 10,1 | 9,7 | 10,5 | 662 | 0,059 |
| O2 | 10,2 | 10,1 | 10,5 | 10,0 | 9,7 | 10,3 | 656 | 0,025 |

Таблица 2. Амплитуда альфа-колебаний в выделенных группах с благоприятным прогнозом и летальным исходом инсульта, мкВ

| Отведения | Пациенты с благоприятным прогнозом | | | Пациенты с летальным исходом | | | U | P |
|-----------|------------------------------------|----|----|------------------------------|----|----|-----|-------|
| | Me | LQ | UQ | Me | LQ | UQ | | |
| F3 | 22 | 17 | 26 | 16 | 12 | 22 | 666 | 0,002 |
| F4 | 24 | 20 | 28 | 19 | 14 | 23 | 704 | 0,006 |
| P3 | 25 | 21 | 30 | 18 | 14 | 23 | 651 | 0,001 |
| P4 | 26 | 23 | 32 | 20 | 16 | 24 | 635 | 0,001 |
| T3 | 25 | 21 | 30 | 18 | 14 | 23 | 607 | 0,001 |
| T4 | 27 | 23 | 33 | 20 | 16 | 25 | 616 | 0,001 |

Таблица 3. Мощность тета-колебаний электроэнцефалограммы в группах с благоприятным прогнозом и летальным исходом инсульта в фоновом режиме, мкВ2/с2

| Отведения | Пациенты с благоприятным прогнозом | | | Пациенты с летальным исходом | | | U | P |
|-----------|------------------------------------|-----|------|------------------------------|------|------|-----|-------|
| | Me | LQ | UQ | Me | LQ | UQ | | |
| F3 | 15,2 | 5,3 | 26,7 | 26, | 12,3 | 60,0 | 334 | 0,058 |
| F4 | 18,1 | 6,9 | 28,4 | 226,3 | 9,8 | 81,8 | 302 | 0,018 |
| T3 | 12,4 | 6,2 | 22,5 | 22,8 | 9,1 | 51,7 | 333 | 0,057 |
| T4 | 11,4 | 6,7 | 22,6 | 17,3 | 7,0 | 44,3 | 333 | 0,057 |
| P3 | 14,1 | 6,3 | 25,6 | 25,1 | 9,2 | 59,6 | 352 | 0,102 |
| P4 | 11,1 | 7,9 | 22,5 | 26,8 | 5,5 | 57,7 | 346 | 0,085 |

10,5 Гц против 10,0–10,3 Гц в группе летального исхода.

Генерация альфа-ритма связана с реверберацией импульсной активности по интеркортикальным и таламо-кортикальным нейронным сетям, а выраженность обуславливает синхронизацию функциональной активности различных мозговых систем, например определяет связь получаемой от афферентной системы организма информации с механизмами оперативной памяти, регулируя адаптационные процессы.

В таблице 2 представлены показатели амплитуды альфа-колебаний.

У больных с благоприятным про-

гнозом полная амплитуда спектра ЭЭГ была выше в сравнении с таковой у лиц с летальным исходом (статистически значимые результаты представлены во всех отведениях).

Выявлено значимое увеличение средней частоты тета-колебаний в обеих группах, особенно в группе летального исхода (табл. 3).

Таким образом, данные анализа ЭЭГ отражают редукцию основного коркового ритма, увеличение синхронизирующих стволовых влияний с нарастанием медленно-волновой активности, предшествующие летальному исходу геморрагического инсульта.

При исследовании P300 у пациентов с летальным исходом заболевания выявлена значимо меньшая амплитуда P2N2 в Fz, чем при благоприятном прогнозе: 5,1 (2,6; 9,1) мкВ против 8,9 (5,6; 20,4) мкВ (U = 148; p = 0,021).

По мнению некоторых авторов, генерируют компонент P300 таламус, гиппокамп, лобные доли, теменная область коры головного мозга, подкорковые структуры [12, 13]. Предполагают, что компонент N2 (негативная фаза) отражает процессы, происходящие в височной области. У наших пациентов с благоприятным прогнозом можно сделать вывод о бо-

лее высокой активации лобных долей по сравнению с показателем больных из группы летального исхода.

При сравнительном анализе ВСР значимые различия выявлены только по ЧСС (среднему интервалу R-R): она была ниже в группе пациентов с летальным исходом острого периода геморрагического инсульта: 696 (608; 836) мс против 806 (743; 911) мс ($U = 181$; $p = 0,033$).

Существенные различия по другим показателям ВСР отсутствовали. Однако параметры ВСР применены нами для определения взаимосвязи между физиологическими показателями методом корреляционного анализа (рис. 1, 2).

Как следует из представленных графических моделей в виде корреляционных пледов, у пациентов группы летального исхода определяется увеличение числа линейных корреляций по сравнению с таковым у больных с благоприятным прогнозом. Данные феномены отражают увеличение сопряжения в функционировании физиологических механизмов и, следовательно, ограничение функциональных резервов в этой группе.

Заключение

Неоднородность прогноза острого периода геморрагического инсульта имеет определенные физиологические корреляты. Летальному исходу предшествуют редукция основного коркового ритма, нарастание медленно-волновой активности, по результатам ЭЭГ, снижение активации механизмов опознания стимула, по данным когнитивных вызванных потенциалов P300.

Анализ степени сопряжения физиологических механизмов регуляции уровня функциональной активности головного мозга (ЭЭГ), нейрофизиологических коррелятов опознания стимула и принятия решения по отношению к нему (P300), а также механизмов вегетативной регуляции (вариабельности сердечного ритма) указывает на ограничение функциональных резервов у больных с летальным исходом заболевания.

Список литературы находится в редакции

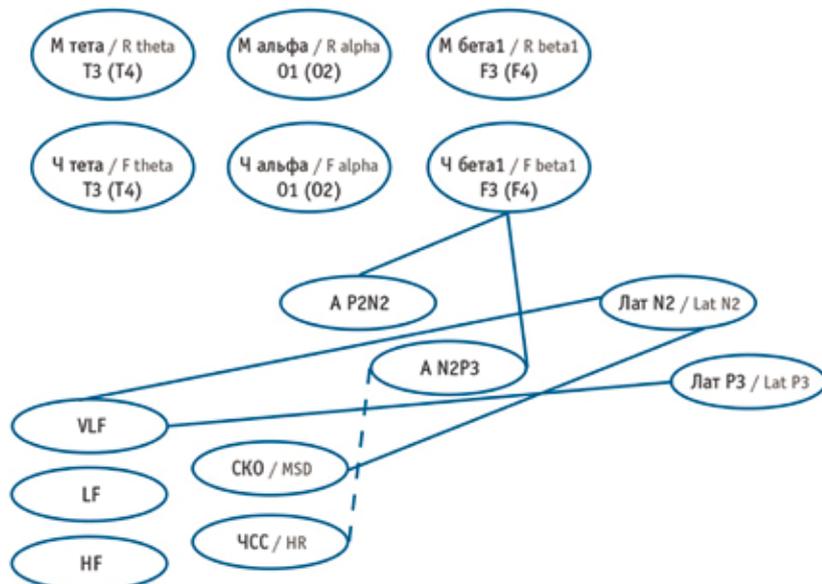


Рисунок 1. Графическое отражение (корреляционный плед) линейных корреляций (Rs) физиологических показателей в группе пациентов с благоприятным прогнозом острого периода геморрагического инсульта: сплошные линии – положительные корреляции, штриховая линия – отрицательная корреляция

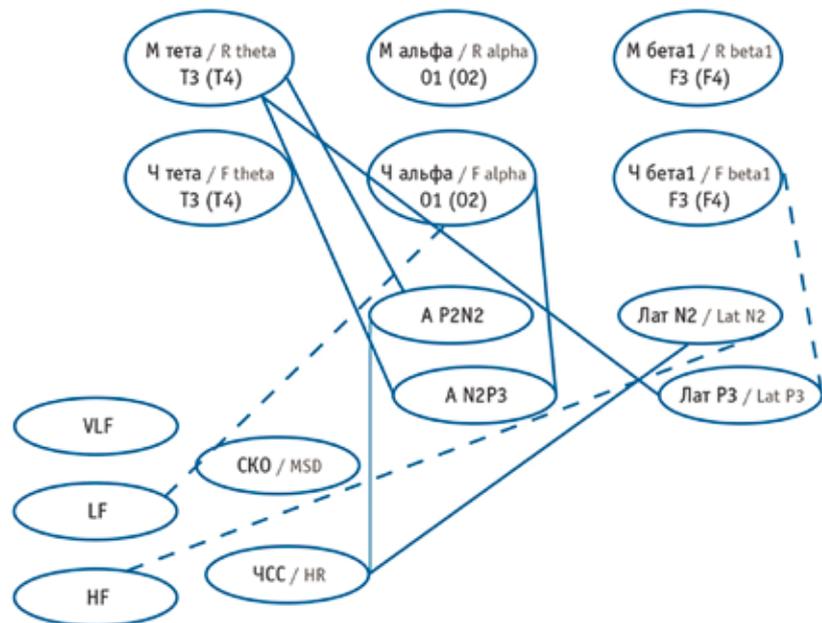


Рисунок 2. Графическое отражение (корреляционный плед) линейных корреляций (Rs) физиологических показателей в группе пациентов с летальным исходом острого периода геморрагического инсульта: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции; толщина линий отражает силу корреляций (тонкая линия – слабая корреляция)

Примечание. Здесь и в рисунке 1: М тета Т3 (Т4) – мощность тета-колебаний электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в отведении Т3 (или Т4), М альфа О1 (О2) – мощность альфа-колебаний ЭЭГ в отведении О1 (или О2), М бета1 F3 (F4) – мощность бета1-колебаний ЭЭГ в отведении F3 (или F4), Ч тета Т3 (Т4) – частота тета-колебаний ЭЭГ в отведении Т3 (или Т4), Ч альфа О1 (О2) – частота альфа-колебаний ЭЭГ в отведении О1 (или О2), Ч бета1 F3(F4) – частота бета1-колебаний ЭЭГ в отведении F3 (или F4), А P2N2 – амплитуда P2N2 P300 (Fz, Cz, Pz), А N2P3 – амплитуда N2P3 P300 (Fz, Cz, Pz), Лат N2 – латентность N2 P300 (Fz, Cz, Pz), Лат P3 – латентность P3 P300 (Fz, Cz, Pz), VLF – мощность очень низкой частотной составляющей спектра ВСР, LF – мощность низкой частотной составляющей спектра ВСР, HF – мощность высокой частотной составляющей спектра ВСР, СКО – среднее квадратичное отклонение ВСР, ЧСС – частота сердечных сокращений

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», 2021; 20(9): 11–16

УДК 616-035.2

Рациональная НПВС-терапия заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом



В.В. Скворцов, А.Н. Горбач, Е.М. Скворцова, Е.В. Белякова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

Резюме: данная статья обращает внимание на проблему нежелательных явлений, сопровождающихся приемом НПВС и предлагает пути ее решения. Рассмотрены основные сведения о механизме действия и классификации НПВП.

Ключевые слова: мелоксикам, НПВП, НПВП-гастропатия.

Rational NSAID-therapy of diseases, associated with pain syndrome

Skvortsov V. V., Gorbach A.N., Skvortsova E.M., Belyakova E.V.
Volgograd state medical university

Summary: this article draws attention to the problem of adverse events associated with the use of NSAIDs and suggests ways to solve it. The basic information about the mechanism of action and classification of NSAIDs is considered.

Keywords: meloxicam, NSAIDs, NSAID-gastropathy.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одной из самых часто назначаемых групп препаратов для краткосрочного лечения острых и хронических заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом, а также нередко в качестве патогенетического звена терапии различных состояний. Особенно актуально назначение НПВП врачами общей практики и неврологами с целью быстрого устранения боли у пациента, что требует от специалиста адекватного подбора лекарственных средств. Высокая распространенность остеохондроза среди популяции и прогрессирующее течение остеоартроза ставят их в ряд наиболее значимых заболеваний, рост которых оказывает негативное влияние на экономический и трудовой потенциал общества, существенно повышая расходы на лечение таких пациентов. В связи с этим эффективное купирование болевого синдрома при данных заболеваниях становится первоочередной задачей современной фармакотерапии.

Ежедневно в мире свыше 30 млн человек употребляют НПВП, в течение 1 года число принимающих НПВП составляет более 300 млн человек, при этом лишь 1/3 из них принимают препараты из данной группы по назначению врача. НПВП получили такое широкое распространение благодаря своей доступности: препараты этого класса отпускаются как по рецепту, так и без него. В конце XX в. и начале XXI в. отмечается тенденция увеличения потребления НПВП в 2-3 раза каждые 10 лет [3,9,12].

Все это свидетельствует о необходимости выбора препаратов, не только эффективных для лечения боли, но и имеющих высокий профиль безопасности и совместимых с другими лекарственными средствами [3,6,9].

Независимо от длительности применения и пути введения НПВП имеют потенциальную способность вызывать нежелательные эффекты, в частности поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Как свидетельствует кли-

нический опыт, при приеме НПВП могут поражаться все отделы ЖКТ, но наиболее частым и опасным по последствиям является повреждение гастродуоденальной зоны, прежде всего антрального отдела желудка, включающее эрозии, язвы, кровотечения и перфорацию (рис. 1). Легкие неблагоприятные эффекты со стороны ЖКТ встречаются приблизительно у 1/3 больных, принимавших НПВП (НПВП-гастропатия, бессимптомные язвы), тяжелые формы (пенетрация, перфорация язвы, кровотечение) наблюдаются у 4-5%. Согласно оценкам, ежегодно только в США 100000 пациентов попадают в больницу, и не менее 16 000 пациентов умирают вследствие осложнений со стороны ЖКТ, связанных с применением НПВП [3,4,9,12].

Отказаться от использования данной группы лекарственных средств практикующему специалисту не представляется возможным, так как она эффективно решает множество проблем, но можно постараться снизить коли-

чество побочных явлений НПВС, важно лишь грамотно подобрать препарат. На сегодняшний день мы имеем достаточный выбор различных НПВП.

Механизм возникновения НПВП-гастропатий и их осложнения

Известно, что механизмы возникновения НПВС-индуцированных побочных эффектов обусловлены ulcerогенным действием препаратов на слизистую оболочку ЖКТ (табл.1). При этом, вне зависимости от локализации эрозивно-язвенного поражения, возможно развитие двух вариантов воздействия препарата: как непосредственного повреждения слизистой оболочки во время всасывания НПВП (что справедливо в отношении АСК и ее производных), так и связанного с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландинов, простаглицлинов и тромбосанов. Кроме того, возможно повторное попадание активных метаболитов НПВП с желчью в результате печеночной экскреции в двенадцатиперстную кишку и желудок при дуоденогастральном рефлюксе. Арахидоновая кислота, метаболизируясь под влиянием ЦОГ, преобразуется в циклические эндопероксиды и превращается в такие соединения, как простаиноиды (простагландины, тромбосаны и простаглицлины). ЦОГ-1 («конститутивная» изоформа) постоянно присутствует в большинстве тканей, функционирует как постоянный клеточный фермент и регулирует физиологические эффекты простаиноидов в тканях и органах (в первую очередь простагландина E1), которые контролируют желудочную секрецию и защищают слизистую оболочку ЖКТ. Экспрессии ЦОГ-2 («индуцированной» изоформы) в норме в большинстве тканей не происходит, но ее уровень существенно увеличивается при повреждении

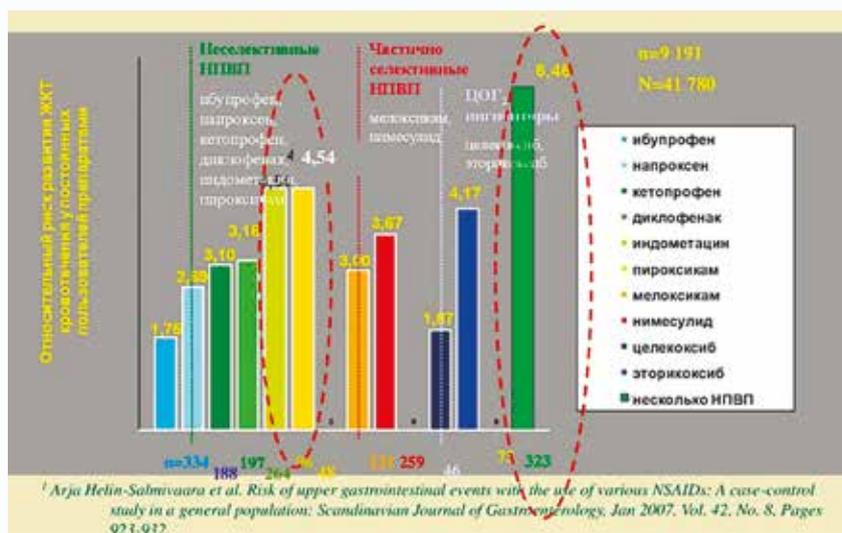


Рисунок 1. Относительный риск развития желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, использующих НПВП

Таблица 1. Патогенетические механизмы НПВП-индуцированного поражения верхних отделов ЖКТ

| Механизмы действия НПВП | Механизмы действия |
|-------------------------|---|
| Механизмы действия НПВП | – Усиление желудочной секреции и снижение pH; |
| | – контактное раздражающее действие НПВП на слизистую оболочку пищевода (локальная абсорбция лекарственных препаратов слизистой оболочкой пищевода, внутрислизистое накопление в токсических концентрациях); |
| | – снижение выработки бикарбонатов и изменение поверхностных свойств слизи; |
| | – торможение перистальтики желудка, провоцирование гастроэзофагеального рефлюкса и увеличение его частоты. |

тканей или воспалении в ответ на действие цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1), свободных радикалов кислорода, ряда факторов роста в макрофагах, синовиоцитах, фибробластах, гладкой сосудистой мускулатуре, хондроцитах и эндотелиальных клетках, в связи с чем ЦОГ-2 считают ответственной за развитие воспаления, боли и лихорадки, в результате чего образуются провоспалительные медиаторы, повышающие проницаемость сосудистой стенки и расширяющие сосуды [2,4,6,12].

Бессимптомные формы поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки могут проявляться внезапным желудочно-кишечным кровотечением с появлением кровавой рвоты (haematemesis) и/или черного стула (melaena). Иногда отмечаются только общие симптомы кровопотери с

нарушением перфузии жизненно важных внутренних органов. Развитию кровотечения способствуют снижение синтеза тромбосана A2 и агрегационной способности тромбоцитов, тромбоцитопения, а в части случаев возможно и снижение синтеза факторов свертывания крови в печени. Кровотечения имеют, как правило, затяжной характер и продолжаются до 2-3 недель. Причем в связи с бессимптомным или малосимптомным течением НПВП-гастрита часть больных (более 75%) продолжают принимать НПВП уже на фоне развившегося гастродуоденального кровотечения и несвоевременно обращаются к врачу. Поздняя госпитализация при осложнениях НПВП-гастрита кровотечением отмечена в 95% случаев. Источником кровотечений в 70% случаев являются эрозии и язвы, локализованные в желудке, и

только в 20% – в двенадцатиперстной кишке.

В ряде случаев образовавшиеся при приеме НПВП язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке могут подвергаться перфорации с развитием острого (перфоративного) перитонита. Важно отметить, что язвы чаще локализуются в антруме желудка, развиваются очень быстро, имеют множественный характер [4,12].

Механизм действия и классификация НПВП

В клинической практике принципиальное значение имеет деление НПВС по селективности воздействия на циклооксигеназу (ЦОГ), которая катализирует один из этапов синтеза простагландинов и тем самым отвечает за развитие воспалительной реакции (табл. 2) [2,6].

Анальгетический, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты НПВС обусловлены ингибированием ЦОГ-2, тогда как побочные действия (язвенно-эрозивное, развитие геморрагического синдрома, бронхоспазма и др.) обусловлены ингибированием ЦОГ-1 [1,2,6-8].

Многие эксперты рекомендуют использовать НПВП короткими курсами, достаточными для купирования острой или подавления эпизодов усиления хронической боли. Однако есть данные, что длительное непрерывное применение НПВП может обеспечить лучший контроль симптомов болезни, чем их использование в режиме «по требованию». В настоящее время имеются веские доказательства, подтверждающие способность НПВП замедлять прогрессирование различных заболеваний опорно-двигательного аппарата (например, процесс анкилоза осевого скелета при анкилозирующем спондилите), поэтому в таких случаях НПВП занимают позицию основного патогенетического средства, их рекомендуется использовать длительно, непрерывно в средних и высоких дозах, даже при отсутствии выраженной

Таблица 2. Классификация НПВП по селективности в отношении различных форм ЦОГ-1/ЦОГ-2

| НПВС | Степень селективности |
|---|---|
| Индометацин Кетопрофен Ацетилсалициловая кислота Ибупрофен Диклофенак Напроксен Лорноксикам | неселективные (неспецифические) ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 |
| Мелоксикам Нимесулид Этодолак | препараты с преимущественным влиянием на ЦОГ-2 |
| Целекоксиб Рофекоксиб | коксибы (специфические ингибиторы) |

мышечно-скелетной боли [6-8].

В условиях вынужденной необходимости использования НПВП в течение длительного времени перед врачом встает вопрос выбора препарата из группы НПВС сочетающий в себе как высокую эффективность, так и наименьший риск развития нежелательных реакций. В настоящий момент по данным различных исследований высокий профиль безопасности и одновременно с этим эффективности продемонстрировал мелоксикам, относящийся к подгруппе НПВС с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 [7].

Представителем препаратов, имеющих в качестве действующего вещества мелоксикам, является **Мелбек®** (АО «Нобел Алмагетская Фармацевтическая Фабрика»). Согласно утвержденному на территории ряда стран официальному тексту инструкции для медицинского применения, Мелбек® относится к фармакологической группе нестероидных противовоспалительных средств – оксикамов [10].

Мелоксикам обладает умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 и практически не влияет на физиологическую ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудка, но при этом эффективно подавляет ее в очагах воспаления. Помимо основного действия (блокады ЦОГ), мелоксикам обладает также иными фармакологическими свойствами, позволяющими прогнозировать

его высокую эффективность при лечении боли и воспаления: это влияние на синтез важнейших провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и др.), блокада синтеза металлопротеиназы, антигистаминное действие, снижение активности в очагах воспаления агрессивных клеток (нейтрофилов и макрофагов) и другие противовоспалительные механизмы [1,5].

Самое большое количество нежелательных реакций связано с препаратами подгруппы неселективных ингибиторов ЦОГ-1. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 являются менее токсичными по сравнению с неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и сочетают в себе быстрый обезболивающий и мощный противовоспалительный эффекты. Однако кардиологический профиль безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 оказался далеко не безупречен. Коксибы повышают агрегацию тромбоцитов, увеличивают задержку натрия и воды, что повышает АД и потенцирует СН, причем селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают эти эффекты в большей степени, чем неселективные НПВП.

Мелоксикам – препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, занимает удачную позицию между неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и высокоселективными ингибиторами ЦОГ-2 (коксибами), являясь

своеобразной «золотой серединой» в группе НПВП, что обуславливает целесообразность его использования при большинстве болевых синдромов различной природы, в том числе у коморбидных пациентов [1,3,5].

Показания к применению

Мелоксикам используется в качестве симптоматического средства в терапии заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом (табл. 3).

Форма выпуска

и режим дозирования

Препарат Мелбек® выпускается отечественным производителем «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» в виде таблеток 7,5 и 15 мг и раствора для внутримышечного введения (15мг/1,5 мл амп.).

Таблетки следует принимать однократно, во время еды, запивая водой. Побочные реакции могут быть уменьшены назначением самой низкой эффективной дозы на максимально короткое время, необходимое для контроля симптомов. Внутримышечное введение препарата Мелбек® показано в течение первых нескольких дней лечения, как правило не более 2-3 дней (при непереносимости перорального или ректального введения препарата) далее при необходимости рекомендовано применение пероральной лекарственной формы препарата. Внутривенное введение раствора Мелбек® запрещено. Учитывая возможную несовместимость, содержимое ампулы не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами [10].

Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата Мелбек® независимо от формы выпуска составляет 15 мг [10].

Противопоказания

к применению препарата и возможные нежелательные реакции во время приема

Основными противопоказаниями к приему мелоксикама являются [10]:

- повышенная чувствительность к мелоксикаму или любому из

Таблица 3. Основные показания к назначению препарата мелоксикам

| Группа заболеваний | Заболевания/синдромы |
|---|--|
| Неврологические заболевания | Невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго |
| Болевой синдром различной этиологии | Головная боль (в т. ч. мигрень), зубная боль, послеоперационная боль, бытовая или спортивная травма |
| Ревматические заболевания | Остеоартроз, ревматоидный артрит, подагрический артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера |
| Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата | Миозит, тендовагинит |
| Гинекологическая патология | Болевой синдром при дисменорее |

вспомогательных компонентов, а также другим НПВС, включая аспирин (пациентам, у которых после приема аспирина или других НПВС развились симптомы бронхиальной астмы, полипы носа, крапивница или отек Квинке, прием мелоксикама противопоказан);

- период беременности и грудного вскармливания;
- возраст до 16 лет;
- желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) или перфорация в анамнезе в связи с предшествующей терапией НПВС;
- острая или перенесенная ранее язва желудка или ЖКК (по крайней мере 2 эпизода подтвержденных язвы или кровотечения);
- цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие состояния с повышенным риском развития кровотечения;
- неспецифические воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения (язвенный колит, болезнь Крона,);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, не находящиеся на гемодиализе;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- противопоказано для лечения интраоперационных болей при

аортокоронарном шунтировании (АКШ).

Термин «НПВП-гастропатия» (NSAID-gastropathy) был предложен в 1986 г. для дифференциации специфического поражения слизистой оболочки желудка, возникающего при длительном употреблении НПВП, от классической язвенной болезни. В отличие от язвенной болезни НПВП-гастропатия чаще поражает не двенадцатиперстную кишку (ДПК), а верхний отдел ЖКТ и обычно развивается у пожилых, а не у молодых больных [3,4,12].

К ведущим симптомам НПВП-гастропатии относятся:

- ощущение дискомфорта в эпигастрии и эпигастральная боль,
- изжога,
- потеря аппетита,
- тошнота,
- диарея.

Вместе с тем часто клиническая картина при НПВП-гастропатиях характеризуется отсутствием корреляции между жалобами и выраженностью эндоскопических изменений. Нередко при наличии множественных эрозий и язв желудка и луковицы ДПК НПВП-гастропатии протекают бессимптомно, что повышает риск развития таких серьезных осложнений, как кровотечение и перфорация, которые нередко могут приводить к летальному исходу [4,7,9].

В клинических исследованиях побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта в целом возникали реже при приеме мелоксикама 7,5 и 15 мг, чем при приеме других НПВП, с которыми проводилось сравнение. В частности, два больших проспективных контролируемых исследования – MELISSA (Meloxicam Large-Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies) – доказали, что мелоксикам обладает меньшей токсичностью в отношении ЖКТ по сравнению с диклофенаком или пироксикамом (рис. 2). Так, в исследовании MELISSA 4635 пациентов получали мелоксикам 7,5 мг/сут и 4688 – диклофенак 100 мг/сут. Период наблюдения составил 28 дней. Пациенты, получавшие мелоксикам, имели достоверно меньше гастроинтестинальных побочных эффектов (13% по сравнению с 19% в группе диклофенака, $p < 0,001$). В частности, у пациентов, получавших мелоксикам, реже наблюдались диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе и диарея. Весьма важным выводом этих двух широкомасштабных исследований было доказательство безопасности применения мелоксикама у лиц, использующих аспирин, что позволило рассматривать его как препарат выбора для пациентов с сердечно-сосудистой патологией (в том числе старшей возрастной категории) [1,3,5].

Подавляющее большинство эпизодов серьезных осложнений, связанных с приемом НПВП, возникает у лиц, имеющих определенные факторы риска. Определение факторов риска составляет основу для планирования рациональной профилактики (табл. 4).

Для максимальной минимизации рисков специалисты не должны забывать о назначении ингибиторов протонной помпы (ИПП) совместно с НПВП. Данная стратегия терапии поддерживается как клиническими протоколами МЗ РК, так и международными

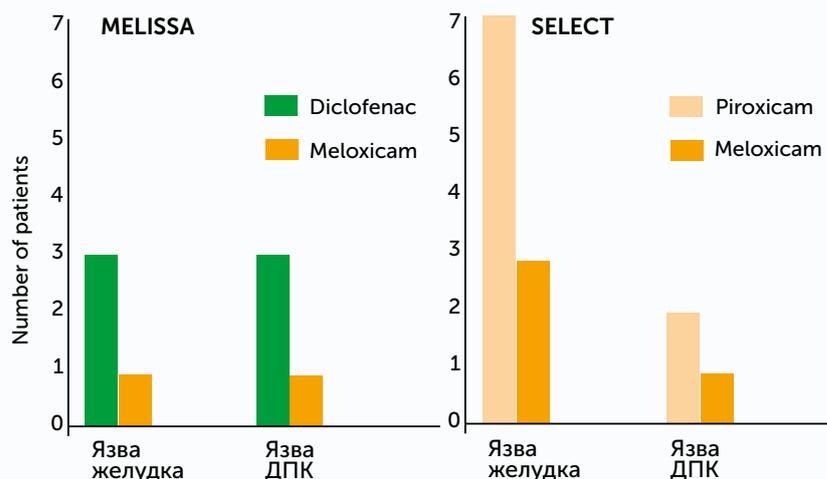


Рисунок 2. Мелоксикам и ЖКТ: гастродуоденальные изъязвления (данные исследований MELISSA и SELECT)

Таблица 4. Основные факторы риска повреждения ЖКТ при назначении НПВП

| Риск осложнений | Фактор риска |
|-----------------|---|
| Высокий | <ul style="list-style-type: none"> Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией) ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе Прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (<250 мг/сутки), или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов |
| Умеренный | <ul style="list-style-type: none"> Пожилой возраст (>65 лет) Женский пол Диспепсия Курение Прием глюкокортикоидов Инфицированность <i>H. pylori</i> |
| Низкий | Отсутствие факторов риска |

рекомендациями. Для этих целей подходит современный ИПП Лансопразол (Лансобел® «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»). Лансобел® ингибирует секрецию соляной кислоты и уменьшает агрессивное действие желудочного сока на слизистую оболочку желудка. В отличие от препаратов-предшественников увеличена биодоступность лансопразола (до 81-91%), достижение максимальной концентрации происходит в два раза быстрее в сравнении с омепразолом, также усовершенствован антисекреторный эффект препарата за счет увеличения количества участков связывания с париетальной клеткой [11].

В заключение можно сказать, что мелоксикам 7,5 и 15 мг обладает лучшей переносимостью по сравнению с неселективными НПВП, что подтверждается многочисленными исследованиями, совместно с ИПП подходит для длительного применения в качестве патогенетического компонента терапии и для лечения длительного болевого синдрома. Достаточно высокий профиль безопасности и эффективности позволяет рассматривать мелоксикам 7,5 и 15 мг в качестве препарата первого выбора в терапии боли у большинства пациентов, в том числе у коморбидных с гастроинтестинальным и кардиоваскулярным рисками.

Список литературы:

1. Сас Е.И., Гриневич В.Б. Безопасность использования мелоксикама в клинической практике // Медицинский Совет. – 2019. – № 1. – С. 46-50.
2. Плотникова Е.Ю., Золоухина В.Н., Мерзляков С.П., Воложанина Л.Г., Синьков М.А. Нестероидные противовоспалительные препараты при вертеброгенных болевых синдромах – что выбрать? Сравнительное исследование // Нервные болезни. – 2018. – №2. – С. 38-42.
3. Сагыбалдыев А.М., Каратеев А.Е. Что безопаснее для желудочно-кишечного тракта - коксибы или мелоксикам? // Современная ревматология. – 2017. – №1. – С. 72-78.
4. Трухан И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности // Consilium Medicum. – 2014. – № 8. – С. 14-19.
5. Каратеев А.Е. Мелоксикам: «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов // Терапевтический архив. – 2014. – №86(5). – С. 99-105.
6. Широков ВА, Потатурко АВ, Терехов НЛ. Нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты и витамины группы В в лечении люмбаишиалгии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – №12(6). – С. 71-76.
7. Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов при полиморбидной патологии // Терапевтический архив. – 2020. – №92(1). – С. 82-88.
8. Baron R, Binder A, Attal N, et al. Neuropathic low back pain in clinical practice. Eur J Pain. 2016 Jul;20(6):861-73.
9. Scheiman J., Hindley C. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. Clin Ther. 2010;32(4):667–77.
10. РУС: Мелбек – инструкция по применению https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49555.htm (дата обращения 20.03.2022) VIDAL® справочник Казахстан: Лансobel – инструкция по применению https://www.vidal.kz/poisk_preparatov/lansobel.htm
11. Клинический протокол диагностики и лечения гастропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-индуцированные гастропатии) МЗ РК от «19» апреля 2019 года Протокол №63.

Пропедевтика тазовой боли

С.Б. Извозчиков^{1,2}

¹ГБУЗ «ГП № 8 ДЗМ», Москва, Россия

²ООО «Мегаклиник», Москва, Россия

Тазовая боль (ТБ) является актуальной проблемой. Существующие в настоящее время определения ТБ не отражают ее полноценной алгической топографии, что создает предпосылки к произвольному трактованию данной дефиниции. Автором статьи рассмотрены аспекты терминологии и классификаций ТБ, а также дано собственное определение ТБ, ее топографическая классификация. Предложен и патогенетически обоснован для клинического применения в качестве нозологической единицы термин «хроническая тазовая боль напряжения», являющийся вариантом дисфункциональной ТБ. В статье рассмотрена целесообразность разделения ТБ напряжения на сочетающуюся либо не сочетающуюся с напряжением мышц тазового дна. На основании результатов авторского исследования по нозологическому анализу ТБ у амбулаторных пациентов, направленных к неврологу врачами разных специальностей, продемонстрирована проблема скрининговой диагностики причин данных жалоб в амбулаторном звене медицинской помощи. Автор приходит к заключению, что ТБ должна рассматриваться как междисциплинарная проблема. Ориентирование врачей как в причинах ТБ, так и в болевых паттернах различных патологических процессов органов и структур таза поможет максимально быстро выбрать адекватный алгоритм диагностического поиска.

Ключевые слова: пропедевтика, дифференциальная диагностика, тазовая боль, хроническая тазовая боль напряжения, дисфункциональная боль, ноцицептивная боль.

Для цитирования: Извозчиков С.Б. Пропедевтика тазовой боли. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(10):694–698. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-694-698.

Propaedeutics of pelvic pain

S.B. Izvozchikov^{1,2}

¹City Polyclinics No. 8, MosCow, Russian Federation

²LLC "Megaclinic", Moscow, Russian Federation

Pelvic pain (PP) is an important issue. Current definitions of PP do not reflect its topography, thereby providing prerequisites for arbitrary interpreting of the definition. The author describes PP terminology and classifications and suggests his definition of PP and its topographic classification. The author proposes "chronic tension pelvic pain" (a variant of dysfunctional pelvic pain) and gives pathogenic reasons for its clinical use as a nosological unit. This paper addresses the utility of classifying tension pelvic pain as coupled or not coupled with pelvic floor muscle tension. The author's results illustrate challenging diagnostic screening of the causes of PP in outpatients referred to a neurologist by doctors of various specialties. The author concludes that PP should be considered an interdisciplinary phenomenon. Familiarizing with the causes of PP and pain patterns of various pathological conditions affecting pelvic organs allows for the rapid selection of adequate diagnostic algorithms.

Keywords: propaedeutics, differential diagnosis, pelvic pain, chronic tension pelvic pain, dysfunctional pain, nociceptive pain.

For citation: Izvozchikov S.B. Propaedeutics of pelvic pain. Russian Medical Inquiry. 2021;5(10):694–698 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-694-698.

Введение

У врачей многих специальностей в последние годы возрастает интерес к теме тазовой боли (ТБ). Изначально тема ТБ изучалась в основном гинекологами, в конце XX столетия ее активно начали разрабатывать урологи. В настоящее время очевидна необходимость в четкой и единой терминологической концепции.

Тазом является расположенная в основании позвоночника часть скелета, которая обеспечивает прикрепление к туловищу нижних конечностей и служит опорой и вместилищем для ряда жизненно важных органов. Скелетно-мышечные структуры таза обеспечивают амортизацию движений, а органы малого таза – выделение и размножение. Поэтому любые жалобы

пациентов с локализацией в этой анатомической области должны изначально рассматриваться как проявления потенциально опасных состояний. Одним из проявлений патологического процесса является боль, характеристики которой лежат в основе алгоритмов дальнейшего диагностического поиска.

Для более полного понимания представляемой темы необходимо

коротко упомянуть об основных механизмах боли. Раздражение болевых рецепторов (ноцицепторов) провоцирует ноцицептивную боль, которая, по сути, является адаптивной защитной реакцией. Постоянная стимуляция ноцицепторов приводит к гиперчувствительности периферических афферентных нейронов (периферическая сенситизация), а при продолжающейся стимуляции происходит изменение активности центральных нейронов задних рогов спинного мозга (центральная сенситизация) и формирование недостаточности ингибиторных нисходящих влияний (антиноцицептивных систем), т.е. боль приобретает хроническую форму. Чтобы боль можно было считать хронической, она должна персистировать не менее 3 мес. (считается, что это минимальный временной промежуток для формирования процесса центральной сенситизации).

Еще один тип боли – дисфункциональная, под которой понимают боль, возникающую при отсутствии активации ноцицепторов и видимого органического повреждения, в т.ч. структур нервной системы, которое объяснило бы происхождение боли. Она обусловлена нарушением систем контроля боли с последующим формированием феномена центральной гипервозбудимости (сенситизации) нейронов. Основными факторами здесь являются психологические и социальные плюс психоэмоциональный стресс.

Походы к классификации тазовой боли

Часто используемые в настоящее время определения ТБ не дают полноценной алгической топографии, а некоторые их позиции diskutabelны. Одно из существующих определений представлено клиникой Mayo [1]: «ТБ – это боль в нижней части живота и таза». Подобным же образом звучит и определение, данное Европейской ассоциацией урологов (European Association of Urology, EAU): «ТБ – это боль в структурах таза, испыты-

ваемая мужчиной или женщиной» [2]. Международное общество по тазовой боли [3] понимает под ней боль, локализованную «в нижних отделах живота, и/или спины, и/или в области таза/промежности». Отсутствие указания четких границ локализации и распространения боли в этих дефинициях провоцирует произвольное трактование термина «тазовая боль». В России получило широкое распространение определение ТБ, используемое гинекологами [4]: «ТБ – это чувство дискомфорта в нижней части живота: ниже пупка, выше и медиальнее паховых связок, за лонном и в пояснично-крестцовой области». Возникает вопрос, насколько целесообразно называть тазовыми болями, локализованными в нижней части живота (в гипогастрии и подвздошных областях, анатомически располагающихся в области большого таза), являющиеся по сути абдоминальными. Собственно, брюшная полость ограничена сверху диафрагмой, снизу – терминальной линией (верхней апертурой таза). Эта линия проходит по краниальной поверхности лонного сочленения, гребню лобковой кости, дугообразной линии подвздошной кости, переходит через мыс крестца и продолжается на противоположной стороне по тем же образованиям [5]. При упоминании пояснично-крестцовой боли как тазовой однозначно необходимо конкретизировать алгическую локализацию (поясница – это область от нижних ребер сверху до крестцово-подвздошных суставов и копчика снизу).

С учетом личного опыта работы с соответствующим контингентом пациентов автором рекомендовано следующее определение ТБ: «Боль (дискомфорт), локализованная в пределах от лонной области до гениталий вентрально, до крестца и ягодичц дорсально и до пояснично-крестцового перехода краниально, от крестцово-копчикового сочленения до промежности каудально, от гребня подвздошной кости до проксимальных отделов бедра латерально» [6]. Последний вариант

локализации боли обусловлен патологией большого вертела бедра (так называемая трохантерная боль, чаще развивающаяся вследствие вертельных энтезопатий или бурсита), являющегося латеральным продолжением таза [7]. Данная боль отнесена к тазовой на основании того факта, что большой вертел тесно связан анатомически с частыми источниками ТБ – тазобедренным суставом, внутренней запирательной, грушевидной, средней и малой ягодичной мышцами и нередко вовлекается в патологический процесс при их патологии. Подобным же образом тазовыми традиционно считаются боли в половых органах у мужчин, расположенных вне анатомических границ малого таза. Боли, локализованные на границе полости живота и бедра – в паховой области, также следует называть тазовыми. Но, вместе с тем, логично определять, как тазовые боли, локализованные в ягодичной области (ягодица анатомически является одной из областей нижней конечности) и во многих мышцах тазового региона, также относящихся к поясу нижней конечности.

Согласно представленному определению рекомендуется классифицировать жалобы пациентов, исходя из топографической классификации ТБ [6]:

- боль в лонной области (пубалгия);
- боль в глубине малого таза (пельвалгия);
- боль в крестце (сакралгия);
- боль в ягодичной области (глюталгия);
- боль в паховой области (ингвиндиния);
- боль в аноскопчиковой области (кокцигодина);
- боль в промежности (перинеодина);
- боль в гениталиях (гениталгия);
- боль в проксимальных отделах наружной поверхности бедра (трохантерная боль).

Ориентирование врачей как в причинах ТБ, так и в болевых паттернах различных патологических процессов органов и структур таза поможет максимально быстро вы-

брать адекватный алгоритм диагностического поиска.

Хронической тазовой болью (ХТБ), согласно определению EAU, называют постоянную или периодически повторяющуюся боль, воспринимаемую (пациент и врач, исходя из анамнеза, осмотра и исследований, локализируют боль как распознанную в указанной анатомической области таза) в структурах, связанных с тазом, либо у мужчин, либо у женщин. Боль часто бывает связана с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными последствиями, а также с симптомами, указывающими на нижнюю часть мочевыводящих путей, половую функцию, кишечник, тазовое дно или гинекологическую дисфункцию [2].

Тазовая боль, в отличие от болей других локализаций, общепризнанно считается хронической при длительности ее не менее 6 мес. Данный временной период был выбран произвольно с учетом возможных циклических болей (например, менструальные боли у женщин), когда 3-месячного срока явно недостаточно для оценки систематичности боли. Если дисменорея постоянная, то она должна рассматриваться как хроническая. Вместе с тем в случаях затянувшегося болевого состояния, когда доказано наличие сформировавшегося процесса сенситизации центральных нейронов, ноцицептивная ТБ может рассматриваться как хроническая, независимо от периода времени [2]. Автор ставит под сомнение необходимость придерживаться 6-месячного периода для признания ТБ хронической. Вероятно, будет достаточной поправка только в отношении циклических болей, когда необходим именно такой срок.

В группе тазовых алгических симптомо-комплексов можно выделить случаи (по аналогии патогенеза с головной болью напряжения), соответствующие рекомендованной нами новой нозологической единице – хроническая тазовая боль напряжения (ХТБН) [6, 8], доработанные критерии которой представлены ниже:

- наличие постоянной или периодически повторяющейся ТБ, длящейся в течение 3 мес. и более;
- отсутствие доказанной связи боли в настоящий момент с персистирующей или анамнестической патологией органов и структур таза;
- ведущая роль в патогенезе заболевания психосоциальных факторов и дистресса;
- исключение распространяющейся из другой области в таз боли;
- отсутствие четкой локализации боли (необязательный критерий).

Этот вид ТБ следует рассматривать как вариант дисфункциональной ТБ, которая по определению является хронической и должна длиться не менее 6 мес. По мнению автора, к данному виду ТБ циклические боли не относятся, поэтому 3 мес. сохранения боли вполне достаточно, чтобы назвать ее ХТБ.

Многие механизмы хронических болей, в т.ч. и тазовых, имеют центральное происхождение. Длительное раздражение периферических рецепторов (вследствие воспаления, травмы и т.д.) с последующей сенситизацией вначале периферических, а затем и центральных нейронов может инициировать формирование ХТБ, которая в дальнейшем сохраняется в результате модуляции центральной нервной системы вне зависимости от первоначальной причины. Центральные механизмы, как и боль, связаны с другими сенсорными, функциональными, поведенческими и психологическими феноменами [9]. Не переоценивая степень распространенности дисфункциональной ТБ, следует избегать и недооценки дисфункционального компонента ХТБ.

Хроническую тазовую боль напряжения, следуя аналогии с головной болью напряжения, целесообразно классифицировать на ХТБН, сочетающуюся либо не сочетающуюся с клинически значимым напряжением мышц тазового дна и промежности. По мнению автора, роль патологического напряжения и миофасциальных синдромов ука-

занных групп мышц в реализации и разнообразии симптоматики значительно важнее, чем аналогичная роль перикраниальной мускулатуры [7].

Повышение напряжения мышц тазового дна может провоцироваться хроническим психологическим дистрессом. Для понимания этого следует вспомнить аспекты филогенеза [10]. Известно, что у высших животных все эмоции выражаются мимическими реакциями. У большинства же животных активность хвоста несет большее сигнальное значение для других особей, чем состояние мышц морды. У человека при отрицательных эмоциях рудименты мышц хвоста, которыми являются связки таза, сохранившие контрактивные свойства, и мышцы тазового дна способны повысить свой тонус, что может проявляться «стеснением» в области промежности, вторичным появлением боли и формированием главного «порочного круга»: «дистресс – спазм – боль – прогрессирование дистресса и т.д.» [11] и других «кругов»: «спазм – боль – спазм» и «дистресс – боль – дистресс». Причем, если рассматривать последний «круг» изолированно, то получится вариант ХТБН, не сочетающейся с напряжением мышц тазового дна. Тонический компонент часто параллельно «запускает» процесс формирования функциональных блокад сочленений таза, создавая дополнительное звено персистирования ХТБ. И здесь может возникнуть диагностическая проблема: что первично: мышечно-тоническая или дисфункциональная составляющая боли? В случаях, когда невозможно с большей долей вероятности выявить доминирование одного из данных факторов, следует признавать первичной роль мышечного компонента.

Продолжая тему терминологии, следует отдельно остановиться на определении синдрома хронической тазовой боли (СХТБ). Так часто ошибочно называют все хронические боли в области таза,

создавая тем самым понятийную неопределенность.

Наиболее удачное определение СХТБ, одобренное экспертами EAU, представлено в ежегодно обновляемом «Руководстве по хронической тазовой боли» [2]: «Наличие постоянной или периодически повторяющейся эпизодической ТБ при отсутствии инфекции или другой очевидной патологии, которая может объяснить боль». Другие характеристики СХТБ по определению EAU были приведены выше. Следуя рекомендациям EAU по терминологии, будет достаточно просто определять ХТБ как «конкретную, связанную с болезнью ТБ» (т.е. состояния с четко определенной патологией, например, инфекция, онкологические заболевания и т.д.), а СХТБ – как состояния, при которых не выявлена явная патология при наличии эмоциональных, когнитивных, поведенческих, сексуальных и функциональных последствий хронической боли [2].

Классификация СХТБ EAU [2] представлена в таблице 1. Возможность обновления делает данную классификацию СХТБ оптимальной для использования в клинической практике. В течение последнего десятилетия в РФ наблюдается неоднородность терминологии СХТБ. К примеру, термины «синдром болезненного мочевого пузыря» и «синдром болезненного полового члена» применяются одновременно с «простатическим болевым синдромом» и «уретральным болевым синдромом». Кроме того, эксперты EAU в определениях СХТБ на первое место выставляют органную локализацию, а затем термин «болевого синдром» (табл. 1). Автор полагает, что используемая терминология должна быть сформирована согласно единому фразеологическому принципу. Согласно Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра [12] некоторые варианты ТБ можно кодировать R10.2 – «Боли в области таза и промежности».

В последние годы, помимо стандартных шкал боли, для ко-

Таблица 1. Классификация синдрома хронической тазовой боли EAU [2]

| Группа синдромов | Синдром |
|--|---|
| Урологические болевые синдромы | Простатический болевой синдром |
| | Мочепузырный болевой синдром |
| | Мошоночный болевой синдром |
| | Тестикулярный болевой синдром |
| | Эпидидимальный болевой синдром |
| | Пенильный болевой синдром |
| | Уретральный болевой синдром |
| | Поствазэктомический мошоночный болевой синдром |
| Гинекологические болевые синдромы: наружные гениталии | Вульварный болевой синдром: генерализованный вульварный болевой синдром |
| | локализованный вульварный болевой синдром |
| | Вестибулярный болевой синдром |
| | Клиторальный болевой синдром |
| Гинекологическая система: внутритазовые болевые синдромы | Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром/Endometriosis |
| | Хронический тазовый болевой синдром с циклическими обострениями |
| | Дисменорея |
| Гастроинтестинальные тазовые болевые синдромы | Синдром раздраженного кишечника |
| | Хронический анальный болевой синдром |
| | Периодический анальный болевой синдром |
| Мышечно-скелетная система | Болевой синдром мышц тазового дна |
| | Копчиковый болевой синдром |

Note. EAU, European Association of Urology.

личественной оценки ХТБ предлагается использовать метод количественного сенсорного тестирования [13], анализа соматосенсорной нервной системы и оценки состояния ноцицептивных и неноцицептивных афферентных систем. В исследовании М.Н. Шарова и соавт. [14] с использованием метода количественного сенсорного тестирования было показано, что у женщин с ХТБ наблюдалось снижение порога температурной чувствительности, передаваемой по А-дельта и С-волокам, которые имеют прямое отношение к проведению болевой импульсации. Данный метод диагностики может использоваться для подтверждения наличия хронического процесса с целью назначения соответствующего лечения.

Проблемы диагностики хронической тазовой боли

Согласно ряду международных исследований ХТБ страдают от 14 % до 24 % женщин [15, 16], 8 % мужчин [17] и от 7 % до 24 % населения в целом [18, 19].

Автором проведено исследование, целью которого являлся нозологический анализ ТБ у 576 амбулаторных пациентов, направленных с данной жалобой к неврологу врачами разных специальностей [6]. В подавляющем большинстве направительный диагноз ассоциировался с вертеброгенной патологией. Оценка проводилась только по доминирующей локализации боли, не выходящей за границы таза. Основанием к проведению исследования послужило наличие большого процента направляемых пациентов

с болями в области таза, причины которых сложно отнести к заболеваниям нервной системы. Было показано, что более половины случаев (54,3 %) составила ортопедическая патология таза – патология крестцово-подвздошного сустава, тазобедренного сустава, лобкового симфиза – лонного сочленения и копчика. Сюда же вошли два случая хамстринг-синдрома (сухожильно-синдрома задней группы мышц бедра) и один – перелома нижней ветви лонной кости. В данном исследовании 38,5 % случаев пришлось на патологию поясничного отдела позвоночника и мышечно-тонические синдромы, независимо от причины

их развития. С учетом нехарактерности изолированной боли в пределах таза для компрессионных вертеброгенных синдромов (в отличие от рефлекторных – вторичных мышечно-тонических и неспецифической боли в спине) эти случаи были отнесены также к патологии опорно-двигательного аппарата. Также 2,6 % составили заболевания органов малого таза совместно со случаями СХТБ. Неврологическая патология (патология нервной системы таза) представлена лишь 2,3 %. Такой же процент приходится на случаи с неустановленным диагнозом и вероятной ХТБН. Данное исследование демонстрирует проблему скринин-

говой диагностики ТБ в амбулаторной службе медицинской помощи.

Заключение

Тазовая боль может иметь урологическую, гинекологическую, желудочно-кишечную, скелетно-мышечную, неврологическую и/или ревматологическую этиологию и, следовательно, должна рассматриваться как междисциплинарная проблема. Применение предложенных определений ТБ вместе с применением к единому знаменателю терминологии позволит избежать терминологических разногласий и поможет врачу в выборе диагностических и лечебных мероприятий.

Список литературы:

1. Mayo Clinic. Symptoms. Pelvic pain. Basics. Definition. (Electronic resource.) URL: <http://www.mayoclinic.org/symptoms/pelvic-pain/basics/definition/sym-20050898> (access date: 07.06.2021.).
2. Engeler D., Baranowski A.P., Berghmans B. et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain 2019. (Electronic resource.) URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Chronic-Pelvic-Pain-2019.pdf> (access date: 07.06.2021.).
3. International Pelvic Pain Society. (Electronic resource.) URL: <https://pelvicpain.org/> (access date: 07.06.2021.).
4. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б. (ред.) Гинекология: Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
5. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека: Учебное пособие. 2-е изд., стереотипное. В 4-х тт. М.: Медицина; 1996.
6. Извозчиков С.Б. Тазовая боль в практике врача-невролога. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):94–99. doi. org/10.17116/jnevro20181184194-99.
7. Извозчиков С.Б. Туннельные пудендоэвпатии: Руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
8. Извозчиков С.Б., Селицкий Г.В., Камчатнов П.Р. Синдром хронической тазовой боли. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(5):71–74.
9. Зайцев А.В., Шаров М.Н. Дисфункциональная тазовая боль: мультидоменная парадигма. Русский медицинский журнал. 2016;7:423.
10. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2003.
11. Извозчиков С.Б. Тазовая боль напряжения: взгляд невролога на проблему простатодисфункции. Урология. 2010;3:68–70.
12. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. М.: Медицина; 1998.
13. Giesecke J., Reed B.D., Haefner H.K. et al. Quantitative sensory testing in vulvodynia patients and increased peripheral pressure pain sensitivity. Obstet Gynecol. 2004;104(1):126–133.
14. Шаров М.Н., Зайцев А.И., Рачин А.П. и др. Возможности метода количественного тестирования при хронической тазовой боли. Consilium Medicum. 2017;2–3:53–55.
15. Mathias S.D., Kuppermann M., Liberman R.F. et al. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. Obstet. Gynecol. 1996;87(3):321–327.
16. Zondervan K.T., Yudkin P.L., Vessey M.P. et al. Prevalence and incidence of chronic pelvic pain in primary care: evidence from an ational general practice database. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1999;106:1149–1155.
17. Лига нейрогенного мочевого пузыря. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.neurourologist.com/shtb> (дата обращения: 06.07.2021.) [League of the neurogenic bladder. (Electronic resource.) URL: <https://www.neurourologist.com/shtb> (access date: 06.07.2021) (in Russ.)].
18. Попова И.С., Перов Ю.В., Михайлов И.А. Хроническая тазовая боль в колопроктологии – стратификация терминологических понятий. Современные проблемы науки и образования 2017;3. (Электронный ресурс.) URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26440> (дата обращения: 15.10.2020).
19. Doggweiler R.E., Whitmore K.E., Meijlink J.M. et al. A Standard for Terminology in Chronic Pelvic Pain Syndromes: A Report From the Chronic Pelvic Pain Working Group of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2017;36(4):984–1008. DOI: 10.1002/nau.23072.

Сведения об авторе:

Извозчиков Сергей Борисович – к.м.н., врач-невролог, врач мануальной терапии, ГБУЗ «ГП № 8 ДЗМ»; 119602, Россия, г. Москва, Мичуринский проспект, Олимпийская деревня, д. 16, корп. 1; ООО «Мегаклиник»; 119602, Россия, г. Москва, ул. Академика Анохина, д. 4, корп. 2; ORCID iD 0000-0001-9951-1246.

Контактная информация: Извозчиков Сергей Борисович, e-mail: sbineuro@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансового заинтересованности в представленных материалах и методах. Конфликт интересов отсутствует.

About the author:

Sergey B. Izvozchikov – C. Sc. (Med.), neurologist, manual therapist, City Polyclinics No. 8; 16 build. 1, Michurinskiy av., Olympic Village, Moscow, 119602, Russian Federation; LLC "Megaclinic"; 4 build. 2, Academician Anokhin str., Moscow, 119602, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9951-1246.

Contact information: Sergey B. Izvozchikov, e-mail: sbineuro@mail.ru.

Financial Disclosure: the author has not financial or property interest in any material or method mentioned.

Головная боль напряжения: клиника, диагностика, лечение

О.В. Котова¹, А.А. Беляев², Е.С. Акарачкова¹

¹Международное общество «Стресс под контролем», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Головная боль напряжения (ГБН) – это неврологическое расстройство, характеризующееся приступами легкой или умеренной головной боли с небольшим количеством сопутствующих симптомов. Распространенность ГБН у взрослых в течение жизни, по результатам 5 популяционных исследований, составляет 46 % (диапазон 12–78 %). Основная причина ГБН неизвестна. Диагноз ставится на основании анамнеза и обследования. Многие пациенты самостоятельно лечат острые приступы и обращаются за медицинской помощью, когда приступы становятся частыми или хроническими. В лечении ГБН рекомендуют поведенческую терапию, купирование болевых эпизодов и профилактическое лечение. Острые приступы ГБН обычно купируют простыми анальгетиками (парацетамол, ацетилсалициловая кислота) или нестероидными противовоспалительными препаратами [ибупрофен, кетопрофен, напроксен]. Ситуация с обезболиванием при ГБН изменилась при появлении быстродействующих форм нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности ибупрофена, так как быстроабсорбирующиеся соли ибупрофена действуют достоверно быстрее, имеют более выраженный и пролонгированный анальгетический эффект.

Ключевые слова: головная боль напряжения, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, быстродействующие формы ибупрофена.

Для цитирования: Котова О.В., Беляев А.А., Акарачкова Е.С. Головная боль напряжения: клиника, диагностика, лечение. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 68–70. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200458

Tension headache: clinic, diagnosis, treatment

Olga V. Kotova¹, Anton A. Belyaev², Elena S. Akarachkova¹

¹International Society "Stress under Control", Moscow, Russia;

²Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia
ol_kotova@mail.ru

Tension headache (TH) is a neurological disorder characterized by attacks of mild to moderate headache with few associated symptoms. According to the data of 5 population studies, TH lifetime prevalence in adults is 46 % (range 12–78 %). The underlying cause of TH is unknown. Diagnosis is based on history and examination. Many patients self-manage their acute attacks and seek medical care when attacks become frequent or chronic. Behavioral therapy, relief of pain episodes and preventive treatment are recommended for TH treatment. Acute attacks of TH are usually treated with simple analgesics (paracetamol, acetylsalicylic acid) or non-steroidal anti-inflammatory drugs [ibuprofen, ketoprofen, naproxen]. The situation with pain relief in TH has changed with the emergence of fast-acting forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs, in particular ibuprofen, since rapidly absorbing salts of ibuprofen act significantly faster, have a more pronounced and prolonged analgesic effect.

Key words: tension headache, epidemiology, symptoms, diagnosis, treatment, fast-acting forms of ibuprofen.

For citation: Kotova O.V., Belyaev A.A., Akarachkova E.S. Tension headache: clinic, diagnosis, treatment. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 68–70. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200458

Головная боль напряжения (ГБН) – это неврологическое расстройство, характеризующееся приступами легкой или умеренной головной боли (ГБ) с небольшим количеством сопутствующих симптомов. Диагноз ставится на основании анамнеза и обследования. Многие пациенты самостоятельно лечат острые приступы и обраща-

ются за медицинской помощью, когда приступы становятся частыми или хроническими.

Распространенность ГБН у взрослых в течение жизни, по результатам 5 популяционных исследований, составляет 46 % (диапазон 12–78 %) [1]. Дети также подвержены ГБН, но пик распространенности достигается в возрасте 40–49

лет среди мужчин и женщин [2]. Соотношение женщин и мужчин примерно 5:4, идет постепенное увеличение доли женщин по мере того, как ГБН становится хронической. Распространенность эпизодической ГБН (ЭГБН) увеличивается с ростом уровня образования [3].

Хроническая головная боль напряжения (ХГБН) встречается

реже, затрагивая около 3 % населения в целом, но составляет более 1/2 тех, кто страдает ГБ более 180 дней в году [4]. Значительное число пациентов с ГБ имеют снижение производительности труда или потерю рабочего времени [5].

ГБН относится к первичным (доброкачественным) цефалгиям [Часть 1 Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3, 2013)], которые не связаны с органическим поражением головного мозга, мозговых сосудов, других структур, расположенных в области головы и шеи, и системными заболеваниями [6].

Согласно МКГБ-3, выделяют 3 основных подтипа ГБН [6]:

- 1) нечастая ЭГБН – менее 1 дня в мес;
- 2) частая ЭГБН – от 1 до 14 дней в мес;
- 3) ХГБН – с частотой более 15 дней в мес.

Подобное разделение ГБН связано с отличиями в патофизиологии, в степени влияния на качество жизни, с различными подходами к терапии. При ЭГБН ведущее значение имеют периферические механизмы боли, для хронической формы заболевания характерна дисфункция центральных звеньев ноцицепции. У пациентов с ЭГБН используются только симптоматические средства, купирующие ГБ, в то время как при частой ГБН и ХГБН необходимо назначать профилактическую терапию.

Каждая форма ГБН подразделяется на два подтипа:

- 1) с вовлечением перикраниальной мускулатуры;
- 2) без вовлечения перикраниальной мускулатуры.

Обобщенные диагностические критерии головной боли напряжения (МКГБ-3, 2013) [6]

Продолжительность ГБ от 30 мин до 7 дней.

ГБ имеет как минимум 2 из следующих характеристик:

- двусторонняя локализация;
- давящий/сжимающий/непульсирующий характер;

- легкая или умеренная интенсивность;

- боль не усиливается от обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице).

Оба симптома из нижеперечисленных:

- отсутствие тошноты или рвоты;
- только фотофобия или только фонофобия.

Обычно пациенты описывают легкую или умеренную двустороннюю ГБ, лобно-височной локализации, сжимающую, неппульсирующую, без сопутствующих симптомов, которая длится от нескольких часов до нескольких дней. ГБ пациенты описывают как «тупую», «ноющую», «тяжесть в голове», «сжимает как тесная шапка», «сдавливает обручем». Редко в клинической практике встречается односторонняя локализация (10 % случаев) или пульсирующий характер боли (примерно 15 % случаев) [7, 8]. При осмотре пациента с ГБН обязательным является выявление повышенного напряжения и болезненности перикраниальной, шейной мускулатуры и триггерных миофасциальных точек с помощью пальпации. Обычно проводят двустороннюю пальпацию лобных, височных, жевательных, крылонебных, грудино-ключично-сосцевидных, подзатылочных, ременных и трапециевидных мышц. Известна взаимосвязь между напряжением и болезненностью при пальпации мышц скальпа, шейно-воротниковой зоны и частотой, и интенсивностью эпизодов ГБН с типичным усилением проявлений в болевой период [9].

Данные дополнительных методов исследований, включая лабораторную, функциональную диагностику, нейровизуализацию, не выявляют каких-либо изменений при ГБН и при типичном протекании болезни не показаны.

Нейровизуализация показана в следующих случаях неострой ГБ:

- нетипичный характер ГБ, особенно прогрессирующий паттерн цефалгии;
- наличие судорожных припадков;

- наличие неврологических симптомов;

- наличие таких заболеваний, как синдром приобретенного иммунодефицита, опухоли или нейрофиброматоз.

Основная причина ГБН неизвестна. Предрасположенность к ней зависит от генетических факторов [10]. На сегодняшний день есть мнение, что ГБН имеет сложный мультимодальный патогенез с преимущественным вовлечением центральных ноцицептивных механизмов [11]. В развитии ЭГБН играют роль внешние факторы, реакция мышечного напряжения в ответ на стресс, периферическая активация и сенситизация. Нейробиологической основой хронизации ГБН является развитие центральной и периферической сенситизации, дисфункции ноци- и антиноцицептивных систем на фоне избыточной и длительной миофасциальной периферической стимуляции/активации и генетической предрасположенности [12]. В результате при ХГБН стимулы от перикраниальной мускулатуры, которые в норме не воспринимались как болевые, ошибочно интерпретируются головным мозгом как ноцицептивные [13]. Продолжительный и избыточный сигнал от перикраниальной мускулатуры постепенно приводит к изменениям на уровне нейронов заднего рога (С2–3) и ядра тройничного нерва (V), в результате усиливается ноцицептивная стимуляция супрасегментарных структур и снижается эффективность ингибирующего контроля, что приводит к дополнительной активации мото-нейронов и еще большему мышечному спазму [14].

Пациенты с редкими приступами ГБН вряд ли обратятся за медицинской помощью. По мере увеличения частоты ГБН, как правило, усиливается боль, и вероятность обращения пациента за лечением также увеличивается [15]. Пациенты с ХГБН чаще обращаются за медицинской помощью, чем пациенты с ЭГБН. У пациента с ХГБН в анамнезе наблюдаются эпизоди-

ческие ГБ, но консультация откладывается до тех пор, пока частота и степень снижения качества жизни не станут высокими. В одном исследовании показано, что 2/3 пациентов с ХГБН до консультации испытывали ежедневную или почти ежедневную ГБ в среднем в течение семи лет. Большинство из них продолжали работать или учиться, но их успеваемость и производительность труда были существенно снижены. Почти 1/2 из этих пациентов имели высокий уровень тревоги или депрессию [15].

В лечении ГБН рекомендуют поведенческую терапию, купирование болевых эпизодов и профилактическое лечение [16]. Людям с нечастой ГБ и хорошими результатами от симптоматического употребления обезболивающих препаратов не требуется медицинское вмешательство, хотя некоторые пациенты могут просить подтверждения, что такой подход оправдан. Однако обезболивающие препараты при острой ГБ следует использовать не чаще двух-трех раз в неделю (не более 2–3 таблеток в общей сложности), что необходимо для предупреждения развития абюзусной ГБ [17]. Лечение острой боли и профилактическое лечение можно использовать вместе.

Острые приступы ГБН обычно купируют простыми анальгетиками (парацетамол, ацетилсалициловая кислота) или нестероидными противовоспалительными препаратами [ибупрофен, кетопрофен, напроксен]. Большая часть контролируемых исследований указывает на более высокую эффективность ибупрофена при ГБН. В одном из первых рандомизированных исследований показан высокий анальгетический эффект 400 мг ибупрофена у пациентов с ЭГБН [18]. У пациентов с ГБН в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании установлен достоверно более выраженный в сравнении с плацебо обезболивающий эффект 400 и 800 мг ибупрофена [19]. Сравнительные клинические исследования при ГБН выявили, что ибупрофен в дозе 400 мг достоверно эффектив-

нее по отношению к 1000 мг парацетамола и 500 мг ацетилсалициловой кислоты [20, 21].

Ситуация с обезболиванием при ГБН изменилась при появлении быстродействующих форм нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности ибупрофена. Быстроабсорбирующиеся соли ибупрофена действуют достоверно быстрее, имеют более выраженный и пролонгированный анальгетический эффект. При этом возможно снижение общей дозировки активного вещества, так как эффективность 200 мг быстродействующего ибупрофена схожа с 400 мг стандартной формы.

Применение быстродействующих форм приводит к достоверно меньшему количеству повторных приемов препарата [22]. Так, по данным В. Rackman и соавт., быстродействующий ибупрофен в дозировке 400 мг начинал действовать достоверно раньше парацетамола 1000 мг ($p < 0,001$). При этом через 3 ч от начала приема у 75 % пациентов, принявших ибупрофен, по сравнению с 32 % на фоне парацетамола, ГБ полностью регрессировала [23]. Согласно современным рекомендациям Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS), ибупрофен (дозировка от 200 до 800 мг в зависимости от формы) входит в число препаратов с наивысшим доказательным уровнем А для купирования ГБН [24]. В данную группу также входят парацетамол, ацетилсалициловая кислота, кетопрофен, напроксен и диклофенак. Так, пероральный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 500–1000 мг имеет также хорошие доказательства эффективности в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). В одном из исследований 75 % участников сообщили об уменьшении ГБ через 2 ч после приема аспирина, и на успех не повлияла интенсивность боли во время приступа [25]. Комбинированные препараты, содержащие простые анальгетики и кофеин, также эффективны для лечения острой ГБН, что показано в РКИ [26, 27].

Профилактическое лечение

Следует рассмотреть возможность ежедневного профилактического лечения пациентам с частой ГБН или пациентам, которые плохо поддаются обезболивающей терапии [28]. Цель профилактического лечения – это уменьшение частоты и интенсивности ГБ. Результаты когортных исследований показывают, что польза от профилактического лечения уменьшается, когда пациенты одновременно злоупотребляют обезболивающими препаратами. В большинстве случаев перед началом профилактического лечения рекомендуется отменить прием лекарств. Лучшие доказательства эффективности для профилактического лечения ГБН на основании РКИ имеет amitriptilin, обычно в дозах 75–150 мг в день, который, помимо обезболивания, снижает болезненность мышц [29]. Эффект антидепрессантов обусловлен их собственным противоболевым действием вследствие усиления активности антиноцицептивных (противоболевых) систем [30]. Анальгетическое действие антидепрессантов наступает раньше, чем собственно антидепрессивное действие, и в меньших дозах. Эффект от приема amitriptilina усиливается, если к лечению добавляется тизанидин или применяют техники релаксации [31]. Побочные эффекты amitriptilina включают сухость во рту, седативный эффект, запоры и нечеткость зрения; увеличение массы тела встречается примерно у 1/4 пациентов. Клинический опыт показывает, что побочные эффекты сводятся к минимуму, а комплаентность повышается, если профилактическое лечение начинается с низкой дозы amitriptilina (5–10 мг) и постепенно повышается до достижения целевой дозы. Обычная практика – увеличивать дозу с интервалом в неделю. ГБ при естественном течении может усиливаться и ослабевать, поэтому рекомендуется 2–3 мес профилактического лечения в целевой дозе, прежде чем можно будет судить о

результатах. Обычно дневник ГБ дает объективное подтверждение эффективности лечения.

Оптимальная продолжительность профилактического лечения неизвестна. Обычно оно длится около 6 мес, а затем медленно снижают дозы, наблюдая за частотой ГБ. Если ГБ возобновляется, лечение можно продолжить [32].

Существует мало доказательств, подтверждающих или опровергающих большинство рекомендаций по питанию или образу жизни, сделанных при ГБН, поэтому предложения по изменению образа жизни следует делать осторожно.

Пациенту с ГБН можно рекомендовать прохождение курса биологической обратной связи, так как наблюдается улучшение состояния среди таких пациентов по сравнению с контрольной группой [33]. Использование мануальной терапии при ГБН не имеет строгих доказательств положительного ре-

зультата в отношении уменьшения интенсивности боли или влияния на естественное ее течение [34]. Применение иглоукалывания улучшает течение ГБН, но эффект не всегда значительный и, вероятно, неспецифичен.

Прогноз при ГБН в целом благоприятный: 45 % взрослых с частой или ХГБН на исходном уровне находились в стадии ремиссии при обследовании через три года, хотя у 39 % по-прежнему наблюдалась частая ГБ, а у 16 % – ХГБН. Плохой исход связан с наличием ХГБН на исходном уровне, сопутствующей мигрени, отсутствием брака и проблемами со сном. Прогностическими факторами ремиссии были пожилой возраст и отсутствие ХГБН на исходном уровне [35].

Таким образом, можно сделать основные выводы относительно ГБН:

- ЭГБН является наиболее частой причиной ГБ среди населения в

целом и обычно проходит самостоятельно;

- ХГБН может иметь тяжелое течение и часто требует медицинской помощи;
 - диагноз ГБН – клинический, основан на критериях диагностики, которые широко и длительно используются;
 - периферические факторы участвуют в ЭГБН, тогда как центральные факторы, вероятно, лежат в основе ХГБН;
 - простые анальгетики используются для лечения острых состояний;
 - антидепрессанты и тренинг на релаксацию с помощью биологической обратной связи являются наиболее эффективными средствами профилактики ГБН.
- Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Список литературы:

1. Stovener LJ, Hagen K, Jensen R et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193–210.
2. Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 380–8.
3. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998; 279: 381–3.
4. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38: 497–506.
5. Schwartz BS, Stewart WF, Lipton RB. Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 320–7.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629.
7. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147.
8. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain* 1993; 52: 193.
9. Jensen R, Fuglsang-Frederiksen A. Quantitative surface EMG of pericranial muscles. Relation to age and sex in a general population. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93: 175.
10. Russell MB, Saltyte-Benth J, Levi N. Are infrequent episodic, frequent episodic and chronic tension-type headache inherited? *J Headache Pain* 2006; 7: 119–26.
11. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. *Cephalalgia* 2003; 23 (Suppl. 1): 49.
12. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2005; 9: 415–22.
13. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 161–72.
14. Bendtsen L, Schoenen J. Synthesis of tension-type headache mechanisms. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N et al. (Eds.) *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; p. 677–81.
15. Holroyd KA, Stensland M, Lipchik GL, Hill KR et al. Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache* 2000; 40: 3–16.
16. Артеменко А.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г. и др. Первичные головные боли хронического течения (диагностика, клиника, терапия). Методические рекомендации №26, Правительство Москвы, Департамент здравоохранения г. Москвы, 2014. [Artemenko A.R., Osipova V.V., Filatova E.G. et al. Pervichnye golovnyye boli khronicheskogo techeniia (diagnostika, klinika, terapiia). Metodicheskie rekomendatsii no. 26, Pravitel'stvo Moskvy, departament zdravookhraneniia g. Moskvy, 2014 (in Russian).]
17. Dodick D, Freitag F. Evidence-based understanding of medication-overuse headache: clinical implications. *Headache* 2006; 46 (Suppl. 4): S202–11.
18. Ryan RE. Motrin – a new agent for the symptomatic treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1977; 16: 280–83.
19. Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1983; 23: 206–10.
20. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1120–5.

21. Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia* 1995; 15: 531–5.
22. Moore RA, Derry S, Straube S et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain* 2014; 155 (1): 14–21.
23. Packman B, Packman E, Doyle G. et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 2000; 40: 561–7.
24. Bendtsen L, Evers S, Linde M et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1318.
25. Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003; 23: 59–66.
26. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L et al. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005; 25: 776–87.
27. Diamond S, Freitag FG. The use of ibuprofen plus caffeine to treat tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 472–8.
28. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106: 81–9.
29. Bendtsen L, Jensen R. Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 603–10.
30. Bendtsen L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7 (6): 460–5.
31. Bettucci D, Testa L, Calzoni S et al. Combination of tizanidine and amitriptyline in the prophylaxis of chronic tension-type headache: evaluation of efficacy and impact on quality of life. *J Headache Pain* 2006; 7: 34–6.
32. Scriptor C. Headache: Tension-Type Headache. *FP Essent* 2018; 473: 17–20.
33. Stetter F, Kupper S. Autogenic training: a meta-analysis of clinical outcome studies. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2002; 27 (1): 45–98.
34. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado ML et al. Are manual therapies effective in reducing pain from tension-type headache? A systematic review. *Clin J Pain* 2006; 22: 278–85.
35. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. *Neurology* 2005; 65: 580–5.

Информация об авторах/Information about the authors

Котова Ольга Владимировна – к.м.н., невролог, вице-президент Международного общества «Стресс под контролем». E-mail: oL_kotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3908-0381
 Беляев Антон Андреевич – мл. науч. сотр. ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0002-7186-870X
 Акарачкова Елена Сергеевна – д.м.н., врач-невролог, президент Международного общества «Стресс под контролем». ORCID: 0000-0002-7629-3773

Olga V. Kotova – Cand. Sci. (Med.), neurologist, International Society "Stress under Control". E-mail: oL_kotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3908-0381
 Anton A. Belyaev – Res. Assist., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0002-7186-870X
 Elena S. Akarachkova – D. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control". ORCID: 0000-0002-7629-3773

Впервые опубликовано в журнал «Consilium Medicum», 2020, том 22, № 9

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

БРУФЕН® РАПИД

Международное непатентованное название

Ибупрофен

Лекарственная форма, дозировка

Капсулы мягкие 200 мг, 400 мг

Фармакотерапевтическая группа

Костно-мышечная система. Противовоспалительные и противоревматические препараты. Противовоспалительные и противоревматические препараты, нестероидные. Пропионовой кислоты производные. Ибупрофен.

Код АТХ M01AE01

Показания к применению

Для кратковременного симптоматического облегчения боли при следующих состояниях:

- головная и зубная боль
- мигрень
- болезненная дисменорея
- невралгия
- боль в спине
- мышечные и ревматические боли
- лихорадочное состояние при гриппе и простудных заболеваниях.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- реакции гиперчувствительности в анамнезе (в частности, бронхиальная астма, ринит, отек Квинке или крапивница), спровоцированные приемом ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)
- язвенная болезнь/кровотечение из язвы в стадии обострения или в анамнезе (два и более подтвержденных эпизода язвенной болезни/кровотечения из язвы в анамнезе)
- кровотечение из желудочно-кишечного тракта или перфорация, спровоцированные применением НПВП, или наличие в анамнезе
- выраженное обезвоживание (как следствие рвоты, диареи или недостаточного потребления жидкости)
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы
- тяжелая печеночная недостаточность
- тяжелая почечная недостаточность
- тяжелая сердечная недостаточность (класс IV по NYHA -наследственная непереносимость фруктозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы, дефицит фермента суцразы-изомальтазы
- беременность (III триместр) и период лактации
- детский возраст до 12 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

При наличии состояний, указанных в данном разделе, перед применением препарата следует обратиться к врачу.

Как и другие НПВП препарат БРУФЕН® РАПИД может скрывать признаки инфекций, таких как жар и боль. Поэтому возможно, что препарат БРУФЕН® РАПИД может отложить соответствующее лечение инфекции, что может привести к увеличению риска осложнения. Это наблюдалось при пневмонии, вызванной бактериями и бактериальных кожных инфекциях, связанных с ветряной оспой. Если вы принимаете это лекарство во время инфекции, а симптомы инфекции сохраняются или ухудшаются, немедленно обратитесь к врачу.

Нежелательные эффекты можно свести к минимуму, если принимать препарат в течение непродолжительного промежутка времени, в минимальной эффективной дозе, необходимой для устранения симптомов.

Пациенты пожилого возраста

У людей пожилого возраста наблюдается повышенная частота побочных реакций на фоне применения НПВП, особенно желудочно-кишечных кровотечений и перфораций, в некоторых случаях со смертельным исходом.

Респираторные расстройства

С осторожностью следует назначать ибупрофен у пациентов с бронхиальной астмой или аллергическим заболеванием в стадии обострения, а также у пациентов с анамнезом бронхиальной астмы/аллергического заболевания препарат может спровоцировать бронхоспазм. При курении, перед применением препарата необходимо проконсультироваться со специалистом.

Асептический менингит

Применение препарата БРУФЕН® РАПИД у пациентов с системной красной волчанкой или смешанным заболеванием соединительной ткани связано с повышенным риском развития асептического менингита.

Эффекты со стороны почек

Препарат БРУФЕН® РАПИД может вызвать ухудшение функции почек с развитием почечной недостаточности. Существует риск почечной недостаточности у обезвоженных детей и подростков.

Эффекты со стороны печени

Препарат БРУФЕН® РАПИД может вызывать нарушение функции печени.

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания

Ибупрофен следует назначать с осторожностью пациентам с сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией в анамнезе, поскольку сообщалось о развитии отеков на фоне применения ибупрофена.

Желудочно-кишечное кровотечение, образование язвы и перфорация

Необходимо с осторожностью применять препарат у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), поскольку

при использовании препаратов данной группы возможно обострение этих заболеваний. Имеются сообщения о случаях возникновения желудочно-кишечного кровотечения, язв и перфорации в любой момент применения любых препаратов из группы НПВП, при наличии или отсутствии предупреждающих симптомов или предыдущего анамнеза подобных осложнений. Повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения или язвы/перфорации связан с использованием высоких доз НПВП, наличием в анамнезе пациента язвенной болезни, особенно, осложненной кровотечением или перфорацией, а также с применением препарата у людей пожилого возраста. У перечисленных категорий пациентов лечение следует начинать с наименьшей эффективной дозы препарата.

Следует избегать одновременного применения ибупрофена с другими НПВП, в частности, селективными ингибиторами циклооксигеназы-2.

Пациенты с проявлением токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта в анамнезе, особенно больные пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных симптомах со стороны желудочно-кишечного тракта (в частности, в случае желудочно-кишечного кровотечения), особенно в начале лечения.

При возникновении желудочно-кишечного кровотечения или язвы у пациентов, получающих лечение ибупрофеном, прием препарата следует прекратить.

Дерматологические эффекты

Имеются отдельные сообщения об очень редких случаях развития серьезных кожных реакций, связанных с приемом НПВП, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, и токсический эпидермальный некролиз.

Наиболее высокий риск возникновения этих реакций отмечался в начале терапии (в большинстве случаев в первый месяц лечения). Был зарегистрирован острый генерализованный экзентематозный пустилез (AGEP) при применении ибупрофен содержащих продуктов. Следует прекратить прием ибупрофена при появлении высыпаний на коже, повреждении слизистых оболочек или других признаках гиперчувствительности.

Маскировка симптомов, скрытых инфекций

Как и другие НПВП, препарат БРУФЕН® РАПИД может маскировать симптомы инфекционного заболевания, которое может привести к задержке начала соответствующего лечения и тем самым осложнить течение заболевания. Это наблюдалось при бактериальной внегоспитальной пневмонии и бактериальных осложнениях ветряной оспы. Когда препарат БРУФЕН® РАПИД применяют при повышении температуры тела или для облегчения боли при инфекции, рекомендуется проводить мониторинг инфекционного заболевания. В условиях лечения вне медицинского учреждения пациент должен обратиться к врачу, если симптомы сохраняются или усиливаются.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата

Капсулы препарата БРУФЕН® РАПИД содержат калий (в виде калия гидроксида), осторожно назначать лицам со сниженной функцией почек или у которых контролируется поступление калия с пищей.

Капсулы препарата БРУФЕН® РАПИД содержат сорбитол. Препарат противопоказан пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы.

Капсулы препарата БРУФЕН® РАПИД содержат лецитин (соевый), препарат может вызывать местные кожные реакции (контактный дерматит).

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Следует избегать одновременного применения ибупрофена (и других НПВП) со следующим и препаратами:

Аспирин: за исключением низких доз аспирина (не более 75 мг в сутки), назначенных врачом, поскольку совместное применение может повысить риск возникновения побочных эффектов.

Ибупрофен может конкурентно ингибировать действие низких доз аспирина на агрегацию тромбоцитов при одновременном назначении этих препаратов. Несмотря на неопределенность в отношении экстраполяции этих данных в клиническую ситуацию, нельзя исключать возможность того, что регулярное длительное применение ибупрофена может снизить кардиопротекторный эффект низких доз ацетилсалициловой кислоты. Клинически значимый эффект не считается вероятным при случайном применении ибупрофена.

Другие НПВП, в частности, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: следует избегать одновременного применения двух и более препаратов из группы НПВП из-за возможного увеличения риска возникновения побочных эффектов.

С осторожностью назначать одновременно со следующими препаратами:

Глюкокортикостероиды: из-за возможного увеличения риска возникновения язв или желудочно-кишечного кровотечения.

Гипотензивные препараты и диуретики: НПВП могут снизить эффективность препаратов этих групп. Одновременное применение с диуретиками может привести к повышению нефротоксичности НПВП.

Антикоагулянты: НПВП могут усиливать эффект антикоагулянтов, в частности, варфарина.

Антиагреганты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): повышенный риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения.

Сердечные гликозиды: одновременное назначение НПВП и сердечных гликозидов может привести к усугублению сердечной недостаточности, снижению скорости клубочковой фильтрации и увеличению концентрации сердечных гликозидов в плазме крови.

Препараты лития: существуют данные о вероятности увеличения концентрации лития в плазме крови на фоне применения НПВП.

Метотрексат: существуют данные о вероятности увеличения концентрации метотрексата в плазме крови на фоне применения НПВП.

Циклоспорин: увеличение риска нефротоксичности при одновременном назначении НПВП и циклоспорина.

Мифепристон: прием НПВП следует начинать не ранее, чем через 8-12 дней после приема мифепристона, поскольку НПВП могут снижать эффективность мифепристона.

Такролимус: при одновременном назначении НПВП и такролимуса возможно увеличение риска нефротоксичности.

Зидовудин: одновременное применение НПВП и зидовудина может привести к повышению гематологической токсичности. Имеются данные о повышенном риске возникновения гемартроза

и гематом у ВИЧ-положительных пациентов с гемофилией, получавших совместное лечение زيدовудином и ибупрофеном.

Антибиотики хинолонового ряда: у пациентов, получающих совместное лечение НПВП и антибиотиками хинолонового ряда, возможно увеличение риска возникновения судорог.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Препарат БРУФЕН® РАПИД в данной лекарственной форме противопоказан для применения у детей младше 12 лет.

Во время беременности и лактации

Следует избегать применения препарата в I-II триместрах беременности, при необходимости приема препарата следует проконсультироваться с врачом.

При приеме ибупрофена женщинами, планирующим беременность, или в I-II триместрах беременности дозировка и длительность лечения должны быть минимальными.

Ибупрофен противопоказан в третьем триместре беременности.

При кратковременном приеме препарата необходимости в прекращении грудного вскармливания не возникает. При необходимости длительного применения следует обратиться к врачу для решения вопроса о прекращении грудного вскармливания на период применения препарата.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая возможные нежелательные реакции, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортным средством и потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Наименьшая эффективная доза должна использоваться в течение кратчайшего периода времени, необходимого для облегчения симптомов. Если у вас есть инфекция, немедленно обратитесь к врачу, если симптомы (такие как лихорадка и боль) сохраняются или ухудшаются.

Режим дозирования

Взрослым и дети старше 12 лет

Внутрь по 1 капсуле (200 мг) до 3 раз в сутки. Для достижения более быстрого терапевтического эффекта у взрослых следует применять капсулы по 400 мг до 3 раз в сутки.

Интервал между приемом капсул должен составлять не менее 4 часов.

Максимальная суточная доза: 1200 мг.

Длительность лечения

Длительность лечения должна быть рекомендована вашим врачом.

Если при приеме препарата в течение 3-х дней для облегчения лихорадочного состояния и 5 дней для облегчения боли, симптомы сохраняются или усиливаются, необходимо прекратить лечение и обратиться к врачу. При необходимости приема препарата для детей от 12 до 18 лет более 3 дней, а у взрослых более 10 дней или при ухудшении симптомов необходимо обратиться к врачу.

Для снижения риска возникновения побочных эффектов рекомендуется принимать препарат максимально возможным коротким курсом и в минимальной эффективной дозе, необходимой для устранения симптомов.

Метод и путь введения

Для приема внутрь.

Капсулы следует запивать водой.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

У детей симптомы могут возникать после приема дозы, превышающей 400 мг/кг массы тела. У взрослых дозозависимый эффект менее выражен. Период полувыведения препарата при передозировке составляет 1,5-3 часа.

Симптомы: тошнота, рвота, боли в эпигастрии или, реже, диарея, шум в ушах, головная боль и желудочно-кишечное кровотечение. В более тяжелых случаях наблюдаются проявления токсичности со стороны центральной нервной системы, в частности, сонливость, изредка – возбуждение, а также дезориентация или кома, в редких случаях возникают судороги. В случаях тяжелого отравления может развиваться метаболический ацидоз и увеличение протромбинового времени/МНО, что, вероятно, связано с взаимодействием препарата и циркулирующих факторов свертывания крови. Может возникнуть острая почечная недостаточность и повреждение печени. У пациентов с бронхиальной астмой возможно обострение этого заболевания.

Лечение: симптоматическое и поддерживающее, с обязательным обеспечением свободной проходимости дыхательных путей, мониторингом сердечной деятельности и основных показателей жизнедеятельности до нормализации состояния пациента. Рекомендуется пероральное применение активированного угля в течение одного часа после приема потенциально токсической дозы препарата. Частые или продолжительные судороги следует купировать внутривенным введением диазепала или лоразепала. При бронхиальной астме рекомендуется применение бронходилататоров.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Нечасто

- реакции гиперчувствительности: неспецифические аллергические реакции и анафилактические реакции, реакции со стороны дыхательных путей (бронхиальная астма, в том числе ее обострение, бронхоспазм, одышка, диспноэ), кожные реакции (зуд, крапивница, пурпура, отек Квинке), различные типы кожной сыпи.
- боль в животе, тошнота, диспепсия (в том числе изжога, вздутие живота).
- головная боль

Редко

- диарея, повышенное газообразование, запор и рвота

Очень редко

- нарушения кроветворения: анемия (снижение уровня гемоглобина), лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз. Первыми признаками являются лихорадка, боль в горле, образование язв в полости рта, гриппоподобные симптомы, тяжелый упадок сил, беспричинное появление кровотечений и гематом
- тяжелые реакции гиперчувствительности, включают отек лица, языка и гортани, одышку, тахикардию, гипотензию (анафилаксия, отек Квинке или тяжелый анафилактический шок)
- язва желудка (пептическая язва) и двенадцатиперстной кишки, перфорация или желудочно-кишечное кровотечение, мелена, кровавая рвота, в некоторых случаях со

смертельным исходом, чаще у пациентов пожилого возраста

- язвенный стоматит, гастрит
- острая почечная недостаточность, папилонекроз, особенно при длительном применении, в сочетании с повышением уровня мочевины в сыворотке крови и появлением отеков
- нарушения функции печени
- осложненные кожные заболевания: эксфолиативные и буллезные дерматозы, в том числе токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, мультиформную эритему.
- у пациентов с аутоиммунными нарушениями (системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани) во время лечения ибупрофеном наблюдали единичные случаи возникновения симптомов асептического менингита, в частности, ригидность затылочных мышц, головная боль, тошнота, рвота, лихорадка или нарушение ориентации

Неизвестно

- шум в ушах и головокружение
- нарушения зрения
- нервозность
- реакции со стороны дыхательных путей (бронхиальная астма, в том числе ее обострение, бронхоспазм, одышка, диспноэ)
- сердечная недостаточность и отеки
- гипертензия
- обострение неспецифического язвенного колита и болезни Крона
- почечная недостаточность
- острый генерализованный экзентематозный пустулез (AGEP)

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна капсула содержит:

активное вещество – ибупрофен, 200 мг или 400 мг, вспомогательные вещества: макрогол (полиэтиленгликоль 600), калия гидроксид (85 % чистота), вода очищенная, желатин, жидкий сорбитол, частично дегидратированный, лецитин (соевый), триглицериды со средней длиной цепи.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Мягкие желатиновые прозрачные капсулы овальной формы, бледно-желтого цвета (для дозировки 200 мг).

Мягкие желатиновые прозрачные капсулы овальной формы, бледно-желтого цвета, с маркировкой «#» белого цвета (для дозировки 400 мг).

Содержимое капсул – прозрачный раствор.

Форма выпуска и упаковка

Дозировка 200 мг: по 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из белой непрозрачной пленки поливинилхлоридной, ламинированной поливинилиденхлоридом и фольги алюминиевой.

По 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Дозировка 400 мг: 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из белой непрозрачной пленки поливинилхлоридной, ламинированной поливинилиденхлоридом и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

3 года. Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

При температуре не выше 30°C. Хранить в оригинальной упаковке в сухом защищенном от прямых солнечных лучей и влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Сведения о производителе

Производитель/упаковщик:

Гелтек Прайвет Лимитед

Capsulation Premises, Deonar, Sion Trombay Road, Mumbai – 400 088, Индия

тел.: +91 22 2556 8586, факс: +91 6647 8484,

электронный адрес: mail@geltec.in

Держатель регистрационного удостоверения

Абботт Лабораториз ГмбХ,

Фройндалье 9А, 30173 Ганновер, Германия

тел. +49 (0) 511 6750 3366, факс +49 (0) 511 6750 3566,

электронный адрес: pv.qppv@abbott.com

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

ТОО «Абботт Казахстан», Республика Казахстан,

г. Алматы, ул. Ходжанова, 92 офис 90

тел. +7 727 244 75 44, факс +7 727 244 76 44,

электронный адрес: pv.kazakhstan@abbott.com

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-654-658

Рецидивы приступов у пациентов с фокальной эпилепсией



Е.А. Санду, К.В. Фирсов, В.М. Фролова, А.С. Котов
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Эпилепсия — это хроническое неинфекционное заболевание мозга, которому подвержены люди всех возрастов. Эпилепсия ежегодно диагностируется у 2,4 млн человек. Фокальные приступы встречаются чаще, чем генерализованные. Частота фокальной эпилепсии в популяции достигает 0,5–0,8 %. Резистентные формы составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. Главной задачей лечения эпилепсии является контроль над приступами. Пациенты с впервые выявленным диагнозом фокальной эпилепсии в 55–68 % случаев достигают длительной ремиссии приступов. Спонтанная ремиссия нелеченой эпилепсии является распространенным явлением. Негативные прогностические факторы — начало с серийных приступов, значительная длительность заболевания, множество попыток лечения, высокая частота приступов и некомплаентность, когнитивные нарушения. Предикторы эффективности лечения фокальных эпилепсий — низкая частота приступов, короткая продолжительность заболевания, отсутствие патологической активности на ЭЭГ, изолированные генерализованные приступы. К предикторам рецидива приступов относятся патологические изменения на ЭЭГ, семейный анамнез приступов, установленная этиология приступов, приступы, возникающие во время сна.

Ключевые слова: эпилепсия, рецидивы, предикторы, факторы, прогноз, ремиссия, лечение, эффективность.

Для цитирования: Санду Е.А., Фирсов К.В., Фролова В.М., Котов А.С. Рецидивы приступов у пациентов с фокальной эпилепсией. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(10):654–658. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-654-658.

Recurrent seizures in patients with focal epilepsy

E.A. Sandu, K.V. Firsov, V.M. Frolova, A.S. Kotov

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Epilepsy is a chronic non-communicable disease of the brain that affects people of all ages. It is diagnosed in 2.4 million people annually. Epilepsy includes focal seizures that are more common than generalized ones. The incidence of focal epilepsy in the population reaches 0.5–0.8 %. Resistant types account for approximately 30 % of all epilepsy forms, especially in patients with focal seizures. Thereby, the main task of epilepsy treatment is to control seizures. Patients with a newly diagnosed focal epilepsy in 55–68 % of cases achieve long-term remission of seizures. Adding that, there is a spontaneous remission of untreated epilepsy considered a common event. The article gives the following negative prognostic factors: onset with seizure clusters, high disease duration, multiple treatment attempts, high frequency of seizures and incompetence, cognitive impairment. The article also presents the following treatment efficacy predictors of focal epilepsy: low frequency of seizures, short disease duration, pathological activity absence on the EEG, isolated generalized seizures. Predictors of recurrent seizures include pathological changes on the EEG, family history of seizures, established etiology of seizures and nocturnal seizures.

Keywords: epilepsy, relapses, predictors, factors, prognosis, remission, treatment, efficacy.

For citation: Sandu E.A., Firsov K.V., Frolova V.M., Kotov A.S. Recurrent seizures in patients with focal epilepsy. Russian Medical Inquiry. 2021;5(10):654–658 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-654-658.

Введение

Эпилепсия – это хроническое заболевание мозга, характеризующееся устойчивой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями рецидивов судорог [1].

Эпилепсия поражает людей обоих полов, в любом возрастном периоде, распространена по всему миру. Распространенность и частота эпилеп-

сии немного выше у мужчин по сравнению с женщинами и, как правило, достигают пика у пожилых людей, что коррелирует с более высокой частотой инсульта, нейродегенеративных заболеваний и опухолей в этой возрастной группе [2].

Частота в популяции достигает 0,5–0,8 %, а среди детей – до 1 %. У 85 % пациентов эпилепсия дебютирует в детском и подростковом возрасте. В глобальных масштабах эпилепсия ежегодно диагностируется у 2,4 млн

человек. Фокальные приступы встречаются чаще, чем генерализованные, как у детей, так и у взрослых [3].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. Эпилепсия является излечимым заболеванием, при этом у 80 % пациентов наступают длительные периоды ремиссии заболевания, а до 50 % пациентов дости-

гают ремиссии после прекращения лечения [4].

В более ранний период фокальная эпилепсия рассматривалась как хроническое, прогрессирующее, непрекращающееся заболевание. Фокальную эпилепсию в большинстве случаев можно считать довольно доброкачественным заболеванием с хорошим прогнозом в отношении контроля приступов и в конечном счете прекращения приема анти-приступных медикаментов (АПМ) [5].

Частота достижения ремиссии фокальных эпилепсий

Подобно большинству других хронических заболеваний, прогноз фокальной эпилепсии зависит от характеристик населения, подверженного риску, используемого определения приступов, продолжительности наблюдения и наличия выбранных прогностических предикторов, включая лечение [6].

Исследования у впервые выявленных пациентов показали, что в 55–68 % случаев, как правило, достигается длительная ремиссия приступов. За редким исключением прогноз у пациентов с фокальной эпилепсией, не получающих АПМ, оценивали лишь в странах с низким уровнем доходов [7].

В популяционном исследовании, проведенном в Эквадоре, совокупная годовая заболеваемость составляла 190 на 100 тыс., а распространенность активной эпилепсии – 7 на 1000, что подразумевает уровень ремиссии не менее 50 % [8].

Аналогичные показатели распространенности активной эпилепсии были в Нигерии и Эфиопии [9,10].

В исследовании, проведенном в Африке, продолжительность активной эпилепсии была аналогична таковой в индустриально развитых странах [11].

Все эти результаты подтверждают гипотезу о том, что спонтанная ремиссия нелеченой эпилепсии является распространенным явлением. В исследовании, проведенном в Варшаве в 1970-х годах, примерно у трети тех, кто никогда не лечился, включая тех, у кого ранее были частые генерализованные судороги, приступы отсутствовали более 5 лет [7].

Небольшое ретроспективное финское исследование пациентов с эпилепсией, которые не принимали АПМ, показало 42 % вероятность ремиссии через 10 лет после начала заболевания [12].

В исследовании, проведенном в Нидерландах, около 40 % детей, не получавших АПМ, с вновь диагностированными тонико-клоническими приступами имели замедляющийся характер приступов во время наблюдения, с отсутствием приступов или увеличением интервалов между ними [13].

В развитых странах лечение эпилепсии, как правило, начинается с момента постановки диагноза. Около 60 % людей с детской эпилепсией имеют 5-летний период ремиссии, за которым следует отмена АПМ. Результаты популяционного исследования долгосрочного прогноза у пациентов с фокальной эпилепсией, получающих АПМ, показывают, что 58–65 % пациентов достигают совокупной 5-летней ремиссии в течение 10 лет [14]. Это число возрастает примерно до 70 % к 20 годам после дебюта приступов.

Предикторы эффективности и неэффективности лечения

Важным аспектом лечения фокальных эпилепсий является выявление причинно-следственных связей и определение факторов, отрицательно или положительно влияющих на эффективность лечения. К факторам, негативно влияющим на лечение фокальных эпилепсий, относятся начало эпилепсии с серийных приступов, значительная длительность заболевания, а также высокая частота неэффективных попыток терапии в прошлом, высокая частота приступов и некомплаентность. В то же время аномальная фоновая активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), дебют эпилепсии в раннем возрасте и др. имеют прогностическое значение только при определенных эпилептических синдромах [14].

Когнитивные нарушения являются более значимым прогностическим фактором неэффективности лечения, чем тревожные и депрессивные расстройства, так как на практике именно они наиболее часто сочетаются с органическими поражениями голов-

ного мозга и некомплаентностью пациентов [16].

Предикторами эффективного лечения фокальных эпилепсий являются низкая частота приступов, короткая продолжительность заболевания, отсутствие анатомо-электроклинической корреляции эпилептического очага и эпилептиформной активности при рутинной ЭЭГ, изолированные вторично-генерализованные приступы.

Среди клинических факторов, влияющих на эффективность лечения фокальных эпилепсий, можно выделить потенциально управляемые факторы: депрессия, тревожность, аггравация приступов, побочные эффекты АПМ, коморбидные заболевания и комплаентность пациента. И абсолютно неуправляемые факторы: ранний дебют заболевания, высокая частота приступов в дебюте заболевания, фебрильные приступы в анамнезе, длительность заболевания на момент первой консультации, пожилой возраст, вид приступов, форма эпилепсии и эпилептогенные изменения на МРТ [17].

Введение в клиническую практику методик оценки предикторов, влияющих на эффективность лечения больных с фокальными эпилепсиями, достижение длительной ремиссии у пациентов, перенесших рецидив приступов, позволят осуществлять мониторинг лечебно-реабилитационных мероприятий и значительно улучшить качество жизни данных пациентов, а также поможет сформулировать долгосрочный прогноз заболевания [16].

Предикторы рецидивов приступов

В ходе многолетнего популяционного исследования, проведенного у пациентов с фокальной эпилепсией, наблюдались различные модели ремиссии. У половины пациентов наступила стойкая ремиссия без рецидива, у пятой части – после рецидива. Примерно у трети пациентов наблюдался неблагоприятный исход с точки зрения абсолютного отсутствия ремиссии или рецидивов приступов после периода ремиссии [15]. Эти закономерности частично подтверждены и авторами ряда других работ [16–18].

В рамках системного исследования средний риск рецидива составил

51 %. После первого неспровоцированного приступа вероятность рецидива со временем уменьшается. Примерно 50 % рецидивов происходят в течение 6 мес. Установленная этиология приступа и эпилептиформные изменения на ЭЭГ являются двумя наиболее устойчивыми предикторами рецидива [19].

Суммарный 2-летний риск рецидива является самым низким для идиопатического или криптогенного первого приступа с нормальной ЭЭГ (24 %), промежуточным – для отдаленного симптоматического приступа (48 %) с нормальной ЭЭГ или идиопатического/криптогенного приступа с аномальной ЭЭГ (48 %) и самым высоким – для отдаленного симптоматического приступа с аномальной ЭЭГ (65 %) [19].

Интериктальные эпилептиформные нарушения ЭЭГ, как правило, связаны с более высоким риском рецидива приступа, чем неэпилептиформные нарушения. Приступы, возникающие во время сна, также сопряжены с более высоким риском рецидива как у детей, так и у взрослых. Фокальные приступы коррелируют с более высоким риском рецидива, даже при условии установленной этиологии и нарушений ЭЭГ. Положительная корреляция между рецидивом приступа и семейным анамнезом эпилепсии была доказана у пациентов с дебютом идиопатических приступов. Установлено, что острые симптоматические приступы в анамнезе до первого неспровоцированного приступа повышают риск рецидива, в то время как данные неубедительны или недостаточны для пола, возраста и эпилептического статуса [20].

Этиология эпилепсии является наиболее веским прогностическим предиктором рецидива приступа. В строго определенной группе населения США симптоматические эпилепсии имели существенно более низкие шансы на 5-летнюю ремиссию по сравнению с идиопатическими эпилепсиями (30 % против 42 % в 15 лет), а пациенты с врожденным неврологическим дефицитом имели наименьшие шансы на ремиссию [21].

Другие прогностические показатели включают тип приступов и эпилептиформные нарушения на ЭЭГ. Более низкие показатели ремиссии

у пациентов с симптоматическими эпилепсиями были обнаружены также в Европе [22].

Пациентов с эпилепсией можно классифицировать на 4 различные прогностические группы.

Первая группа – с отличным прогнозом (около 20–30 % от общего числа), высокой вероятностью спонтанной ремиссии; к ним относятся доброкачественная фокальная эпилепсия детского возраста, миоклоническая эпилепсия.

Вторая группа – с хорошим прогнозом (около 30–40 %), легким фармакологическим контролем и возможностью спонтанной ремиссии; к ним относятся детская абсанс-эпилепсия и некоторые виды фокальной эпилепсии.

Третья группа – с неопределенным прогнозом (около 10–20 %), к ней относятся пациенты, которые дают хороший положительный ответ на терапию, но, как правило, рецидив наступает после отмены лечения; к ним относятся ювенильная миоклоническая эпилепсия и большинство фокальных эпилепсий.

Четвертая группа – с плохим прогнозом (около 20 %), у пациентов этой группы приступы, как правило, повторяются, несмотря на интенсивное лечение; к ним относятся эпилепсия, связанная с врожденными неврологическими дефектами, прогрессирующими неврологическими расстройствами, а также симптоматическая или криптогенная эпилепсия [22].

Эта классификация остается актуальной даже после разработки более сложных методов диагностики и создания ряда новых противоэпилептических препаратов.

Двумя наиболее последовательными предикторами рецидива являются подтвержденная этиология и аномальный (эпилептиформный и/или медленный) паттерн ЭЭГ. В ходе метаанализа 16 исследований общий риск рецидива у людей с идиопатическим или криптогенным первым приступом составил 32 % по сравнению с 57 % при отдаленном симптоматическом приступе. Риск варьировался от 27% при нормальной ЭЭГ до 58 % при ЭЭГ с эпилептиформными аномалиями. ЭЭГ с эпилептиформными нарушениями, как правило, связаны с более высоким риском рецидива, чем

у пациентов с неэпилептиформными нарушениями. Двухлетний риск рецидива составил 24 % при идиопатическом или криптогенном первом приступе с нормальной ЭЭГ, 48 % при отдаленном симптоматическом приступе или патологической ЭЭГ и 65 % при отдаленном симптоматическом приступе и патологической ЭЭГ [23].

К другим факторам, коррелирующим с более высоким риском повторных приступов, относятся приступы, возникающие во время сна [24], фокальные приступы (даже после контроля их причин и аномалий ЭЭГ) [25], семейный анамнез приступов [26].

Было проведено несколько исследований, оценивающих эффекты лечения первого неспровоцированного приступа. Полученные результаты показывают, что лечение такого приступа, по-видимому, снижает риск кратковременного рецидива, но, очевидно, неэффективно в отношении вероятности долгосрочной ремиссии приступа. Соответственно, немедленно начатое лечение существенно не влияет на долгосрочный прогноз первого приступа [27]. Этиология эпилепсии является наиболее убедительным прогностическим предиктором рецидива приступов. Пациенты, страдающие эпилепсией вследствие (предполагаемых) генетических факторов, имеют наиболее вероятные шансы на ремиссию, чем пациенты с эпилепсией вследствие структурных/метаболических причин. В популяционном исследовании, проведенном в Рочестере (США), люди с симптоматическими эпилепсиями имели значительно более низкие шансы на 5-летнюю ремиссию, чем люди с идиопатическими эпилепсиями (30 % против 42 % в течение 15 лет соответственно) [28].

У пациентов с врожденным неврологическим дефицитом шансы на ремиссию эпилепсии минимальны (46 %). Более низкие показатели ремиссии у пациентов с симптоматическими эпилепсиями по сравнению с идиопатической/криптогенной эпилепсией также были обнаружены в Великобритании, Швеции (взрослые) и Финляндии (дети) [29].

Другие прогностические предикторы были выявлены в ходе популяционных исследований в определен-

ных группах пациентов с фокальной эпилепсией. В Коннектикутском исследовании детской эпилепсии ранние предикторы обострения включали установленную этиологию, высокую частоту начальных приступов и фокальное замедление ЭЭГ [30].

В Британском национальном исследовании по эпилепсии (NGPSE) единственным независимым предиктором однолетней и двухлетней ремиссии являлось количество приступов в течение 6 мес. после первого приступа [14].

Длительные когортные исследования, в частности NGPSE, показали, что в 65–85 % случаев наступила длительная ремиссия и что ремиссия более вероятна у пациентов с впервые выявленной эпилепсией, чем у пациентов с хронической эпилепсией [31].

В проспективном исследовании когорты детей с эпилепсией выявлено, что 58 % пациентов достигли полной ремиссии (без приема АПМ, отсутствие приступов в течение ≥ 5 лет) [32].

Более поздний возраст дебюта приступов был ассоциирован с более низкими шансами на ремиссию.

По результатам исследования пациентов с впервые диагностированной эпилепсией, которые ранее не получали лечение АПМ, предикторами рецидива были множественные типы приступов, эпилептиформные нарушения ЭЭГ и более чем 1 приступ в месяц до начала лечения. Самыми убедительными отрицательными предикторами рецидива приступа оказались предшествующие рецидивы и персистирование эпилептиформных нарушений ЭЭГ в течение 1 года [33].

Факторы, постоянно указывающие на более высокий риск рецидива приступов, включают эпилепсию в детском возрасте, фокальные приступы, наличие сопутствующего неврологического заболевания и патологическую ЭЭГ (у детей).

Факторами, ассоциированными со средним риском рецидива, являются эпилепсия детского возраста, идиопатическая генерализованная эпилепсия и (у детей) нормальная ЭЭГ [34].

У людей с отдаленными симптоматическими приступами или аномальной ЭЭГ до прекращения при-

ема препарата риск рецидива на 50 % выше.

Долгосрочный прогноз

В итальянском исследовании взрослых с фокальной эпилепсией суммарная вероятность 2-летней ремиссии составила 56 % через 4 года, 63 % через 3 года, 69 % через 5 лет и 79 % через 10 лет, а частичные приступы и количество приступов до начала лечения были предикторами поздней ремиссии [35].

Ввиду того, что долгосрочный прогноз лечения фокальной эпилепсии в большинстве случаев благоприятен и ремиссия приступов может быть достигнута даже у тех, кто не получает АПМ, отмена препаратов допускается при условии отсутствия приступов в течение 2 лет или более. При проведении анализа 28 исследований пациентов, у большинства из которых ремиссия приступов длилась не менее 2 лет, доля рецидивов во время или после отмены АПМ варьировалась от 12 % до 66 % [36].

Различия могут быть объяснены численностью обследованных, продолжительностью периода без приступов во время лечения, сроком наблюдения и методами, используемыми для оценки риска рецидива. Совокупная зависимость от времени вероятность того, что у детей не возникнет приступов, составляла 66–96 % в течение 1 года и 61–91 % в течение 2 лет. Соответствующие значения у взрослых составили 39–74 % и 35–57 %. Частота рецидивов была самой высокой в первые 12 мес. (особенно в первые 6 мес.) и имела тенденцию к снижению в дальнейшем.

Продолжительное лечение эпилепсии влияет на долгосрочный исход заболевания. Согласно данным исследования, посвященного влиянию отмены АПМ на рецидив приступа, у 22 % пациентов, которые продолжали прием АПМ, рецидив наступил через 2 года, в то время как у 41 % пациентов, у которых осуществлялась постепенная отмена АПМ, произошел рецидив. Такая разница максимальна в период от 1 года до 2 лет, а затем снижается. Через 2 года риск последующего рецидива был одинаковым для обеих групп лечения. Риск дальней-

шего рецидива также был одинаковым у пациентов, у которых произошел рецидив после отмены АПМ, и у тех, у кого произошел рецидив, пока они продолжали лечение [37].

Ранний ответ на лечение является важным предиктором долгосрочного прогноза впервые диагностированной эпилепсии, поскольку пациенты, которые не достигают ремиссии с помощью первых двух соответствующих АПМ в течение первых 2 лет лечения, имеют меньшие шансы на отсутствие приступов и более высокие шансы стать лекарственно-резистентными [38].

Разные прогностические модели могут быть обнаружены, когда за впервые выявленными пациентами из определенных групп населения наблюдают в течение нескольких десятилетий [38].

Это говорит о том, что активная эпилепсия является динамичным процессом и ответа на лечение можно ожидать даже у пациентов с сохраняющимися приступами после нескольких попыток приема АПМ.

Заключение

Несмотря на большое количество проведенных исследований, вероятность достижения стойкой повторной ремиссии после рецидива приступов у пациентов с фокальной эпилепсией остается недостаточно изученной, необходимо отслеживать длительный (многолетний) катамнез у пациентов и подбирать эффективную терапию АПМ в каждом клиническом случае.

Одна из актуальных задач современной эпилептологии – установление вероятности достижения длительной ремиссии у пациентов, перенесших рецидив приступов, что является ключевым фактором для формулирования долгосрочного прогноза заболевания.

К наиболее значимым прогностическим факторам эпилепсии относятся этиология, аномалии ЭЭГ, генерализованные тонико-клонические приступы и количество приступов, наблюдавшихся до и после начала лечения, ранний ответ на лечение.

Список литературы находится в редакции

Хроническая ишемия мозга и когнитивные нарушения

11-12 февраля 2022 года в онлайн-режиме состоялся II-й Казахстанско-Российский Неврологический Форум «Современные аспекты клиники, патогенеза и лечения неврологических заболеваний», организованный Ассоциацией неврологов Казахстана, Казахским Национальным медицинским университетом им. С.Д. Асфендиярова, Российским Национальным исследовательским медицинским университетом им. Н.И. Пирогова. С докладом о когнитивных нарушениях при хронической ишемии мозга выступил председатель Ассоциации неврологов Казахстана, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с курсом нейрохирургии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Нургужаев Еркын Смагулович.

Во многих развитых странах отмечается явная тенденция к увеличению в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста, наиболее частой причиной заболеваемости и смертности которых является хроническая ишемия мозга (ХИМ) – медленно прогрессирующая дисфункция головного мозга вследствие диффузного или мелкоочагового повреждения мозговой ткани на фоне длительной недостаточности церебрального кровоснабжения. Снижение мозгового кровотока ведет к недостаточному поступлению кислорода и глюкозы к нейронам. Последние имеют высокие энергетические потребности, но не имеют запасов кислорода и его постоянных источников. Расчетные показатели нормального кровоснабжения равны 58 мл крови на 100 г вещества головного мозга в минуту; клеточная дисфункция – 30мл/100г/мин; при скорости мозгового кровотока менее 12 мл/100г/мин наступает апоптоз/некроз – клеточная смерть. При ишемии запускается универсальный патофизиологический процесс, который приводит к повреждению тканей: локальная воспалительная реакция, микроциркуляторные нарушения, повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Энергодефицит и последующий окислительный стресс являются одними из звеньев этого процесса. Ткань головного мозга наиболее чувствительна к окислительному стрессу, так как богата ненасыщенными липидами – основными субстратами свободнорадикального окисления.

В этиологии ХИМ ведущую роль играют атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), заболевания миокарда (ИБС), сахарный диабет и др. Все они приводят к нарушению мозгового кровообращения с гипоксией и каскадом биохимических реакций, что влечет за собой диффузные многоочаговые изменения в веществе мозга. Проявления ХИМ зависят от тяжести и/или распространенности процесса и включают в себя наличие астенических, когнитивных, психоневрологических и очаговых расстройств. Когнитивный дефицит, в данном случае «сосудистые когнитивные расстройства» – главный клинический

синдром при ХИМ, и выявляется в различной степени выраженности (ухудшение памяти, речи, интеллекта и др.) у 85-90 % пациентов уже на ранней стадии, почти всегда сочетается с эмоциональными расстройствами и в последующем, на более позднем этапе формирования ХИМ, достигает уровня деменции. На поздних стадиях ХИМ также присоединяются двигательные нарушения, представленные лобной (подкорковой) дисбазией (апраксия ходьбы), постуральной неустойчивостью, иногда выявляются мозжечковый синдром и симптомы пирамидной недостаточности.

Повышенное внимание к когнитивным нарушениям как неврологов, так и терапевтов обусловлено рядом причин:

- Современные цифровые технологии предъявляют к когнитивным функциям человека определенные требования, важно продлить их «рабочее» состояние как можно дольше.
- Увеличение продолжительности жизни, так как возраст самый характерный независимый фактор риска когнитивных нарушений.
- В последние годы более четко определились взгляды на патогенетические, биохимические аспекты когнитивных дисфункций и появились препараты, корригирующие эти нарушения.

Патогенетически обоснованная терапия ХИМ заключается в назначении препаратов, влияющих на звенья ишемического каскада, в том числе на энергодефицит и окислительный стресс. Спикер рекомендовал обратить внимание на производные янтарной кислоты, в частности на широко применяемый клиницистами антиоксидант и антигипоксикант прямого энергезирующего действия, мультимодальный (важно для пожилых) нейрцитопротектор **Мексидол®**. Антигипоксическое действие янтарной кислоты обусловлено влиянием на транспорт медиаторных кислот. Противоишемический эффект препарата **Мексидол®** связан с восстановлением активности цитохромоксидазы – ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи.



Факторы риска развития ХИМ



O'Donnell MJ, et al. *Lancet* 2010;376:112–23.

Мексидол® повышает микроциркуляцию в тканях мозга, не оказывая влияние на артериальное давление (АД) и показатели работы сердца, что важно при сочетании ХИМ с АГ и ИБС. При лечении АГ у пожилых пациентов возникает проблема влияния систематической гипотензивной терапии на «перепады» АД, крайне тяжело переносимые больными даже при условии тщательного подбора доз лекарственных средств. Кроме того, возникает вопрос о состоянии органов-мишеней и метаболических изменений, возникающих в процессе лечения. В связи с этим оптимизация лечения больных АГ этой возрастной группы, несмотря на существующие рекомендации, по-прежнему актуальна. Препаратами выбора при лечении АГ у пожилых являются диуретики и антагонисты кальциевых каналов. Вместе с тем применение диуретиков может обусловить появление нежелательных побочных эффектов, таких как гипокалиемия, гипомagneмия, гиперлипидемия и гиперурикемия. При использовании антагонистов кальциевых каналов могут возникнуть приливы, тахикардия, отеки нижних конечностей.

При церебрально-ишемической форме АГ на фоне атеросклеротических ограничений кровоснабжения мозга происходит снижение мозгового кровотока, возникает дефицит макроэргов (фосфокреатин, аденозинтрифосфат (АТФ), угнетение анаэробного гликолиза и активация аэробного. Для коррекции подобных нарушений к антигипертензивным препаратам следует подключать **Мексидол®**. Препарат вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активизирует энергосинтезирующие функции митохондрий и стабилизирует клеточные мембраны. **Мексидол®** повышает терапевтический эффект антигипертензивных средств, нивелирует атерогенный эффект некоторых из них, способствует оптимизации применения привычных схем лечения АГ у пожилых пациентов.

В патогенезе ИБС, как и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, основную роль играет гипоксия, и **Мексидол®** как антигипоксикант, ингибитор свободнорадикальных процессов может эффективно использоваться при этой патологии, повышая устойчивость организма к кислородной недостаточности. **Мексидол®** показан и при терапии других заболеваний-спутников ХИМ: атеросклероз, диабет, в патогенезе которых имеет место микроэмболизация сосудов холестерином, поврежденными белками с последующей гипоксией и поражением органов-мишеней.

Эффективность препарата подтвердили результаты клинических исследований российских ученых Е.И. Чукановой и соавт., 2019 г. (ХИМ на фоне АГ, атеросклероза); В.В. Ковальчук и соавт., 2021 г. (ХИМ+COVID-19 в условиях «красной зоны»). Введение (на фоне базисной терапии) препарата **Мексидол®** внутривенно капельно 500 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней (фаза насыщения терапевтическим эффектом) и далее пероральный прием препарата с двойной дозой действующего вещества и высокой степенью безопасности **Мексидол® ФОРТЕ 250** по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта), с последующим повторным курсом через 6 месяцев, свидетельствовали о следующих критериях оценки **эффективности**:

- по шкале **MoCa** (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) – улучшение (+ 3,3 балла);
- достоверный регресс субъективных неврологических симптомов по шкале ОШНС;
- достоверный регресс астенических симптомов по шкале MFI-20 (-32%);
- достоверное улучшение эмоционального фона по шкале HADS (-38% по шкале тревоги и -29% по шкале депрессии);
- достоверное улучшение двигательной активности по шкале Тиннети (+49%);
- выраженное улучшение сна по опроснику Шпигеля +10,2 балла к 30 дню терапии; достоверная нормализация сна к концу терапии (75 день): 24,4 балла.

Результаты оценки **безопасности**:

- не выявлено отрицательного действия на сердечно-сосудистую систему;
- не зафиксировано нежелательных лекарственных взаимодействий препаратов **Мексидол®** и **Мексидол® ФОРТЕ 250** с другими препаратами базисной терапии.

Современная лечебная стратегия церебральных патологий – многофункциональные лекарства, которые действуют не однонаправленно, а подразумевают множественные терапевтические варианты, и мульти-модальный препарат **Мексидол®** является достойным представителем подобных препаратов.

DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-5-39-42

Гипомимия и методы ее диагностики у пациентов с болезнью Паркинсона



А.А. Хомченкова, С.В. Прокопенко
 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия

Цель обзора: предоставить данные о проявлениях гипомимии и методах ее диагностики у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), применяемых в научных исследованиях и клинической практике. **Основные положения.** Одним из клинически значимых проявлений БП является гипомимия. Самый распространенный метод оценки этого синдрома — использование Унифицированной рейтинговой шкалы БП, которая позволяет анализировать мимику пациента субъективно. Предпринимаются исследования, основанные на объективных методах диагностики гипомимии с применением компьютерных технологий. **Заключение.** До сих пор недостаточно сведений, касающихся объективных характеристик гипомимии. Остается неясным вопрос о взаимосвязи гипомимии с общей гипокинезией и возможностях их перекрестной коррекции. Необходимо создание объективных недорогих и простых в использовании методов оценки мимики с целью внедрения их в повседневную неврологическую практику.

Вклад авторов: Хомченкова А.А. — сбор материала, написание и оформление статьи; Прокопенко С.В. — разработка концепции обзора, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, гипокинезия, мимика, гипомимия, видеонализ.

Для цитирования: Хомченкова А.А., Прокопенко С.В. Гипомимия и методы ее диагностики у пациентов с болезнью Паркинсона. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 39–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-39-42

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое нейродегенеративное заболевание, возникающее в результате разрушения нигральных дофаминергических нейронов с формированием недостаточного синтеза дофамина и проявляющееся моторными и немоторными симптомами. Развитию данного заболевания более подвержены пациенты пожилого возраста (среди них встречаемость заболевания составляет 1–2 %) и старческого возраста (3–5 %). Основными факторами риска развития БП выступают генетическая предрасположенность к заболеванию и демографические факторы, а именно пожилой возраст и мужской пол. Немаловажную роль играют неблагоприятные экологические факторы внешней среды, в частности нейротоксины (гербициды, пестициды, инсектициды, тяжелые металлы) [1–3].

Одним из основополагающих клинических признаков БП является гипокинезия с асимметричным дебютом, которая развивается вследствие формирования недостаточности дофамина в контралатеральной области стриатума. Спектр проявлений гипокинезии включает в себя и «симптоматику лица» – гипомимию: редкое мигание, «маскообразное» лицо, взгляд исподлобья [4, 5].

При гипомимии наблюдается снижение произвольных и непроизвольных движений лицевой мускулатуры, что создает впечатление отсутствия интереса к окружающей среде. Пациентам с гипомимией сложно выражать свое эмоциональное состояние, отношение к разным ситуациям через проявление внешних эмоций, и это создает определенные трудности с общением в социальной среде [6]. В патогенезе нарушений мимики

задействованы структуры экстрапирамидной системы, в большей степени базальные ганглии, что приводит к нарушению произвольных, спонтанных движений мышц лица, которые непосредственно отвечают за проявление эмоций [7]. В отличие от гипокинезии конечностей на ранней стадии заболевания, гипомимия редко бывает асимметричной. В то же время установлено, что скорость и амплитуда движения век при моргании в меньшей степени нарушаются у пациентов с БП в сравнении со скоростью и амплитудой раскрытия рта при эмоциях. Гипотетически такую особенность связывают с исходно сниженной инерцией нижнего века [8–10].

Ряд аспектов, касающихся особенностей гипомимии, до сих пор остается до конца не исследованным. В частности, требует изучения возможная взаимосвязь между



общей гипокинезией и гипомимией, в том числе в процессе их перекрестной лекарственной или реабилитационной коррекции.

Цель обзора: предоставить данные о проявлениях гипомимии и методах ее диагностики у пациентов с БП, применяемых в научных исследованиях и клинической практике.

Результаты небольших исследований в данной области подчеркивают необходимость их продолжения и развития. Так, P.J. García-Ruiz и соавт. (2018) изучали движения лицевой мускулатуры и глобальную двигательную активность у 84 пациентов с БП. Оценка моторных проявлений проводилась с использованием Унифицированной рейтинговой шкалы БП (англ. Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), гипомимия оценивалась в соответствии с пунктом 19 UPDRS. Выявлена статистически значимая корреляция между гипомимией и общими моторными симптомами у пациентов с БП. Отмечено, что гипомимия не связана с наличием моторных осложнений в виде флуктуаций и дискинезий, а также таких немоторных проявлений, как снижение когнитивных функций, возникновение галлюцинаций [11].

Таким образом, актуальным является создание и использование унифицированной методики объективной оценки проявлений гипомимии.

L. Marsili и соавт. (2014) исследовали гипомимию нижней части лица у пациентов с БП в период «включения» и «выключения» при приеме дофаминергических препаратов. Оценивали произвольные движения лицевой мускулатуры нижней части лица при демонстрации улыбки с максимально возможной скоростью и амплитудой и имитации улыбки по предоставленной иллюстрации. Движения лица регистрировались с помощью трехмерной оптоэлектронной системы SMART Motion (BTS Engineering, Милан, Италия) и анализировались с помощью специализированного про-

граммного обеспечения SMART Analyzer (BTS Engineering). В результате обработки полученных данных у пациентов с БП выявлено значительное снижение скорости и амплитуды движений мышц нижней части лица в сравнении с аналогичными характеристиками здоровых людей. Кинематические параметры лицевой мускулатуры коррелировали с проявлениями общей гипокинезии. Было отмечено также, что дофаминергические препараты не влияют на замедленность мимических движений в нижней части лица. Различий между движениями мышц правой и левой половины лица не обнаружено [12].

Тем не менее V.C. Zingler и соавт. (2005) представили клинический случай пациентки 55 лет с установленным диагнозом БП, у которой был выявлен синдром правостороннего гемипаркинсонизма в конечностях. Кроме этого, при осмотре отмечалась замедленность движений мимической мускулатуры справа, преимущественно в нижней части лица. Гемигипомимия в большей степени наблюдалась при произвольных движениях в разговоре, чем при произвольных движениях лицевой мускулатуры. Терапия дофаминергическими препаратами заметно уменьшала проявления как глобальной гипокинезии, так и гипомимии [13].

В исследовании S. Özekmekçi и соавт. (2007) из 353 пациентов с БП только у 13 был выявлен синдром гемигипомимии. Интересно, что у 12 человек наблюдалась правосторонняя гемигипомимия и лишь в одном случае гипомимия имела левостороннюю локализацию. Гипомимия у всех пациентов преобладала в нижней части лица [14]. Но представленные феномены гемигипомимии, видимо, следует отнести к исключениям, нежели к определенным закономерностям.

J. Kang и соавт. (2019) в своем исследовании использовали поверхностную электромиографию с целью оценки гипомимии у

пациентов с БП. Регистрировались показатели работы мышц, таких как сморщивающие брови (*m. corrugator supercilii*), скуловые мышцы (*m. zygomatici*), при самопроизвольном изображении пациентом чувства гнева, радости, печали, спокойного состояния и непроизвольном, спонтанном возникновении данных эмоций при показе видеоматериалов. Было отмечено снижение работы мышц лица как при произвольных, так и при непроизвольных движениях мимической мускулатуры, а также продемонстрировано влияние гипомимии на социальные и психологические составляющие качества жизни пациентов [15].

D. Bowers и соавт. (2006) оценивали гипомимию, сравнивая произвольные движения мышц лица у пациентов с БП 2–3-й стадии по Хен и Яру, принимавших дофаминергическую терапию, с показателями мимики у клинически здоровых людей. Авторы использовали компьютерную цифровую визуализацию с оценкой количественных динамических данных. В определении показателей мимики были задействованы 20 опорных точек, выбранных эмпирическим путем. По результатам исследования, у пациентов с БП была снижена подвижность лицевой мускулатуры, затрачивалось больше времени для достижения максимальной выразительности различных эмоций в сравнении с контрольной группой. Отмечено, что эмоция страха быстрее других эмоций достигала пика своей выразительности как у пациентов с БП, так и у здоровых испытуемых [16].

Недавнее исследование L. Ricciardia и соавт. (2020) было направлено на изучение нескольких аспектов гипомимии у пациентов с БП: оценивалась связь между ослабленной выразительностью движений лицевой мускулатуры и общей замедленностью движений; рассматривался вопрос о том, сопровождается ли гипомимия нарушением когнитивных функций и депрессией. В исследование вошло 89 пациентов с БП, из них у 64 % на-

блюдалась гипомимия, у 36 % – нет. Тестирование проводилось на исходе действия препарата L-ДОФА – после ночного сна (крайний прием осуществлялся накануне вечером), а также на пике действия препарата – через 60–90 минут после приема. Для оценки тяжести общей гипокинезии применялась шкала UPDRS-III, причем гипокинезия в конечностях оценивалась отдельно по пунктам 23–26, а аксиальная гипокинезия – по пунктам 18, 22, 27–30. Гипомимию же оценивали с использованием пункта 19 UPDRS-III. В результате было выявлено, что у пациентов, имеющих гипомимию, выраженность аксиальной моторной симптоматики в виде замедленности речи значительно выше, чем у пациентов без гипомимии. Было установлено также, что дофаминергическая терапия уменьшает проявления гипомимии; не обнаружено статистически значимой связи между выраженностью гипомимии и когнитивной дисфункции. По данным PDQ-39 (англ. Parkinson's Disease Questionnaire 39-item version, Опросник по болезни Паркинсона из 39 пунктов), у пациентов с гипомимией снижено качество жизни из-за проблем с общением в социальной среде [17].

R. Agostino и соавт. (2008) изучали у пациентов с БП произвольное, спонтанное и рефлекторное моргание на исходе и пике действия леводопа-содержащих препаратов. Скорость и амплитуда морганий оценивались SMART-системой. Для оценки произвольного моргания пациентам предлагали в течение одной минуты моргнуть максимальное количество раз. Спонтанное моргание оценивали без выполнения команд, в спокойном, расслабленном состоянии также в течение одной минуты. Рефлекторное моргание вызывалось минутной электрической стимуляцией надглазничного нерва. Амплитуда и скорость морганий у пациентов на исходе действия дозы были ниже, чем у клинически здоровой испытуемой группы контроля, при произвольном мигании,

но не при рефлекторном или спонтанном. После приема леводопа-содержащих препаратов скорость произвольных морганий увеличивалась. В сравнении с контрольной группой у пациентов с БП наблюдалась более длительная пауза между фазами открытия и закрытия глаз во время произвольного моргания, что говорит о его замедленности. У пациентов имелись также нарушения спонтанного и рефлекторного моргания [18].

Для оценки мимики A. Bandini и соавт. (2017) использовали видеонализ лица у 17 пациентов с БП 1.5–3-й стадии по Хен и Яру, регулярно принимавших дофаминергическую терапию, и 17 клинически здоровых участников. Автоматическое распознавание лиц происходило по 20 опорным точкам, охватывавшим брови, глаза и рот. Видеокadres нейтрального выражения лица пациента сравнивались с видеокadres, на которых пациент воспроизводил эмоции по запросу врача и имитировал по предложенным изображениям, – смещение опорных лицевых ориентиров показывало движение лицевой мускулатуры в момент воспроизведения эмоции. Рассчитывались средний показатель, стандартное отклонение, максимальное и минимальное значения и диапазон. Констатировано, что пациенты с БП хуже здоровых людей выражают свои эмоции как самостоятельно, так и в ходе имитации. Пациенты с БП имели более низкие амплитудные показатели при выражении эмоций счастья и печали: уменьшение диапазона движений мышц бровей, глаз и рта, максимальных и минимальных значений [19].

N. Vinokurov и соавт. (2015) предложили методику оценки гипомимии в домашних условиях у пациентов с БП с использованием 3D-системы (видеокамера, датчик PrimeSense Carmine 1.09, Израиль), а также специального программного обеспечения FaceShift (Швейцария). 3D-камера была расположена на расстоянии 50 см от лица испытуемого, на 10 см выше уровня глаз.

С использованием шкалы UPDRS гипомимия оценивалась от 0 до 4 баллов. Совершалось 5 сеансов видеозаписи, наиболее значимым из них был последний: пациенту демонстрировался короткометражный фильм в течение одной минуты, при этом его мимику фиксировала камера. В результате проведенного исследования было сделано заключение о снижении выраженности мимики лица при БП [20].

Заключение

Патогенетические особенности гипомимии до конца не исследованы. Достоверно установлена связь между замедленностью, снижением амплитуды произвольных и непроизвольных движений лицевой мускулатуры и проявлением гипокинезии в туловище и конечностях.

Противоречивые данные получены в отношении влияния дофаминергической терапии на коррекцию гипомимии. В большинстве исследований препараты L-ДОФА уменьшали степень выраженности как глобальной гипокинезии, так и гипомимии, но в части исследований чувствительность гипомимии к противопаркинсоническим препаратам не подтверждена.

Вызывает интерес латерализация симптомов гипокинезии при болезни Паркинсона. В конечностях она четко выражена и представлена гемипаркинсонизмом на ранних стадиях заболевания, в мышцах же лица проявления гемигипомимии встречаются редко. Возникновение гипомимии в мышцах нижней части лица также требует объяснения; ведущую гипотезу в настоящее время представляет особенность иннервации верхних и нижних этажей лицевой мускулатуры.

Актуальным является создание универсальных объективных методов исследования мимики с возможностями объективной оценки произвольных и непроизвольных мимических движений, расчетом количественных кинематических параметров.

Список литературы находится в редакции



Головокружение у пациентов с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

М.В. Замерград, к.м.н., Клиника нервных болезней Первого МГМУ
им. И.М Сеченова

В повседневной клинической практике диагноз дисциркуляторной энцефалопатии часто ошибочно устанавливается у пациентов с головокружением. Больные с дисциркуляторной энцефалопатией могут жаловаться на головокружение, поскольку испытывают неустойчивость, обусловленную повреждением белого вещества при хроническом цереброваскулярном заболевании.

Однако в большинстве случаев головокружение бывает вызвано совсем другими заболеваниями, в частности инсультом, транзиторной ишемической атакой, расстройствами периферического вестибулярного анализатора. Подробный анализ жалоб и анамнеза заболевания, а также проведение клинического и инструментального обследования позволяют установить причины головокружения и избежать гипердиагностики дисциркуляторной энцефалопатии.

Ключевые слова: головокружение, дисциркуляторная энцефалопатия, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, бетагистин.

Дисциркуляторная энцефалопатия и вертебробазиллярная недостаточность

Дисциркуляторная энцефалопатия – едва ли не самый частый диагноз у пожилого пациента, обратившегося к врачу с жалобами на головокружение. Причем дисциркуляторной энцефалопатией нередко объясняют не только хроническое головокружение, но и острое системное головокружение, особенно в тех случаях, когда последнее развивается у пожилого человека и сопровождается повышением артериального давления. Между тем проведенные в последние годы исследования свидетельствуют о том, что причиной как острого, так и хронического головокружения обычно становятся совсем другие заболевания – острые и хронические вестибулопатии, психогенные расстройства, заболевания периферической нервной системы, ортостатическая гипотония и т.д. [8, 21, 23, 26].

Термин дисциркуляторная энцефалопатия распространен в

отечественной литературе и отсутствует в международной классификации болезней, что, впрочем, не исключает возможности клинических проявлений многоочагового повреждения головного мозга, вызванного цереброваскулярной патологией. Нередко вместо дисциркуляторной энцефалопатии у больных с головокружением диагностируют вертебрально-базилярную недостаточность, тем самым подчеркивая значимость для развития головокружений дисциркуляции именно в вертебрально-базилярном бассейне. К сожалению, вертебрально-базилярная недостаточность, по нашему мнению, так же часто гипердиагностируется у пациентов с головокружением, как и дисциркуляторная энцефалопатия. При этом термин вертебрально-базилярная недостаточность действительно присутствует в Международной классификации болезней, но трактуется не так, как в отечественной литературе. Если в отечественной литературе под этим термином в основном понимают хронические цереброваскулярные заболевания,

проявляющиеся головокружением или другими нарушениями, связываемыми с дисциркуляцией в вертебрально-базилярном бассейне, то в зарубежной литературе (и в Международной классификации болезней) вертебрально-базилярной недостаточностью называют инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в вертебрально-базилярной системе [5, 17, 28].

Под дисциркуляторной энцефалопатией понимают хроническое заболевание головного мозга, проявляющееся прогрессирующим многоочаговым и диффузным расстройством его функций, обусловленным недостаточностью мозгового кровообращения. Причинами хронической недостаточности мозгового кровообращения чаще всего бывают атеросклероз, артериальная гипертензия, заболевания сердца и сахарный диабет. Морфологические маркеры дисциркуляторной энцефалопатии – множественное очаговое повреждение белого вещества головного мозга, лейкоареоз, увеличение размеров желудочков мозга и субарахноидальных пространств.

Дисциркуляторная энцефалопатия проявляется когнитивными нарушениями и рассеянной очаговой неврологической симптоматикой: псевдобульбарным синдромом, центральным парезом мимических мышц, асимметрий рефлексов и т.д. Важной патофизиологической основой дисциркуляторной энцефалопатии является феномен корково-подкоркового разобщения, под которым понимают нарушение связи между различными отделами головного мозга [9].

Головокружение у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Больные с дисциркуляторной энцефалопатией нередко жалуются на головокружение. Эти жалобы могут быть обусловлены следующими причинами:

- 1) неустойчивостью, обусловленной хронической цереброваскулярной патологией и ошибочно называемой большими головокружением;
- 2) вестибулярным головокружением, обусловленным инсультом или ТИА в вертебрально-базилярной системе;
- 3) присоединением другого заболевания вестибулярной системы, которое не связано с сосудистой патологией головного мозга.

Головокружением пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией нередко называют неустойчивость. Эта неустойчивость в большинстве случаев имеет сложный патогенез и обусловлена нарушением внимания и других когнитивных функций, утратой навыка ходьбы (апраксия ходьбы), экстрапирамидными расстройствами. По данным исследований, проведенных в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, выраженность нарушений ходьбы в целом соответствует выраженности сосудистых когнитивных нарушений [10]. Важную роль играют повреждения лобно-подкорковых связей вследствие немых лакунарных инсультов или лейкоареоза, тогда как повреждение собственно

вестибулярных структур ствола мозга и мозжечка встречается намного реже. В отличие от истинного вестибулярного головокружения, в таких случаях отсутствуют иллюзия движения или вращения окружающих предметов, тошнота и рвота, а при неврологическом исследовании не выявляется нистагм. Кроме того, такое «головокружение» возникает только при ходьбе и полностью проходит в положении сидя или лежа.

В тяжелых случаях неустойчивость при дисциркуляторной энцефалопатии проявляется трудностями начала ходьбы, шарканьем, частыми падениями, особенно в начале ходьбы, при поворотах и остановках. Укорочение длины шага, шарканье нередко напоминают походку при паркинсонизме. Однако, в отличие от болезни Паркинсона, в этих случаях отсутствуют гипомимия, нарушения движений рук, тремор. В результате двигательные нарушения при хронической цереброваскулярной недостаточности нередко называют «паркинсонизмом нижней части тела» [2].

Под дисциркуляторной энцефалопатией понимают хроническое заболевание головного мозга, проявляющееся прогрессирующим многоочаговым и диффузным расстройством его функций, обусловленным недостаточностью мозгового кровообращения. Причинами хронической недостаточности мозгового кровообращения чаще всего бывают атеросклероз, артериальная гипертензия, заболевания сердца и сахарный диабет

Кроме того, поскольку нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии развиваются, как правило, в весьма пожилом возрасте, для этой категории больных характерны и т.н. мультисенсорные расстройства: снижение зрения, слуха, нарушения проприоцепции, обусловленные, например, сопутствующей полиневропатией. Совокупность афферентных нарушений, приводящих к неустойчивости и расстройствам походки, называют

мультисенсорной недостаточностью. Она может усугублять расстройство равновесия, вызванные повреждением белого вещества головного мозга при дисциркуляторной энцефалопатии.

Лечение неустойчивости при дисциркуляторной энцефалопатии подразумевает коррекцию факторов, вызывающих сосудистое повреждение вещества головного мозга. С этой целью назначают терапию, направленную на стабилизацию артериального давления и уровня гликемии, используют антитромботические средства (антитромбоцитарные средства или, например, при мерцательной аритмии антикоагулянты), статины. Большое значение имеет физическая реабилитация, поскольку многочисленные исследования показывают, что упражнения для тренировки постуральной устойчивости значительно снижают риск падений у пожилых пациентов с хронической неустойчивостью [16, 18].

Головокружение как симптом транзиторной ишемической атаки или инсульта

Вестибулярное головокружение не связано с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Острое головокружение сосудистой этиологии у больного с цереброваскулярным заболеванием может быть проявлением острого нарушения мозгового кровообращения (инсульта, ТИА). По нашим данным, головокружение встречалось в 16 % случаев инсульта в вертебрально-базилярной системе [7]. При этом головокружение встречается реже, чем другие типичные проявления инсульта, такие как парезы конечностей, расстройства речи и чувствительности [14, 25]. При анализе 993 случаев инсульта вестибулярное головокружение наблюдалось только в 46 (5 %) случаях, в то время как парезы конечностей имели место у 90 % больных, центральный парез мышц лица – у 58 %, расстройства чувствительности – у 57 % больных, речевые нарушения – у 37 % больных [1, 7]. Вестибулярное го-



ловокружение у больных с ТИА или ишемическим инсультом в вертебрально-базиллярной системе, а также кровоизлиянием в мозжечок в большинстве случаев сочетается с другими неврологическими нарушениями (дисфагией, дизартрией, двоением, парезами, чувствительными расстройствами, туловищной атаксией), что отличает нарушения мозгового кровообращения от периферических вестибулярных расстройств, проявляющихся изолированным вестибулярным головокружением [7, 13, 14].

В наблюдаемой нами группе больных в большинстве (44 из 46) случаев инсульта в вертебрально-базиллярной системе вестибулярное головокружение сочеталось с другими неврологическими нарушениями, такими как парезы конечностей (85 %), мозжечковая атаксия (74 %), глазодвигательные расстройства (41 %), бульбарный синдром (35 %) [7]. Всего у 2 из 46 больных (4,4 % случаев) в первые сутки инсульта наблюдалось только вестибулярное головокружение (изолированное вестибулярное головокружение). У этих больных, по клиническим данным, вначале предполагалась периферическая вестибулопатия (вестибулярный нейронит), однако при МРТ выявлен ишемический инфаркт (в первом случае в продолговатом мозге и мозжечке, во втором случае в мозжечке).

Ведение больного инсультом с головокружением проводится согласно врачебной тактике при ишемическом инсульте или кровоизлиянии в мозг. При выраженном головокружении, тошноте и рвоте можно использовать в течение короткого времени вестибулярные супрессанты и противорвотные средства. Ведущее значение имеет профилактика повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также вестибулярная реабилитация, которую начинают в возможно более ранние сроки. Эффективность вестибулярной реабилитации при центральных вестибулопатиях, обусловленных инсультом, подтверждена клиническими исследованиями [11]. Со-

четание вестибулярной гимнастики с приемом бетагистина дигидрохлорида (Бетасерк) 48 мг/сут, по видимому, ускоряет вестибулярную компенсацию у этой категории пациентов [20].

Головокружение как результат присоединения другого заболевания, не связанного с цереброваскулярной патологией

Чаще всего дисциркуляторная энцефалопатия ошибочно диагностируется у пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ) и болезнью Меньера, реже – при двусторонней вестибулопатии.

ДППГ – заболевание лабиринта, которое проявляется приступами вестибулярного головокружения, возникающими при изменении положения головы [4, 6]. Связь головокружения с изменением положения головы нередко ошибочно трактуется как следствие сдавления позвоночной артерии внутри костного канала шейного отдела позвоночника или спазма этой артерии из-за раздражения периаартериального симпатического сплетения при поворотах головы. На самом деле головокружение обусловлено появлением в полукружных каналах, свободно перемещающихся или (реже) фиксированных на куполе ампулярного рецептора отолитовых частиц. Смещение этих частиц при изменении положения головы, например, при запрокидывании, и вызывает головокружение [12]. Головокружение сопровождается специфическим позиционным (вертикально-торсионным или горизонтальным) нистагмом, направление которого зависит от того, какой из полукружных каналов поражен. Провокация такого позиционного нистагма лежит в основе клинической диагностики ДППГ с помощью различных позиционных тестов: Дикса-Холлпайка, Мак-Клюра-Пагнини и т.д.

Лечение ДППГ очень эффективно и заключается в проведении специальных реабилитационных

позиционных маневров, цель которых вернуть отолитовые частицы из полукружного канала в преддверие лабиринта. Для каждого полукружного канала разработан свой лечебный маневр. В качестве лекарственной терапии ДППГ для ускорения вестибулярной реабилитации, улучшения функции равновесия можно использовать бетагистин (Бетасерк) 48 мг/сут.

Болезнь Меньера – идиопатическое заболевание внутреннего уха, характеризующееся периодически приступами системного головокружения, шумом в ушах и развитием нейросенсорной тугоухости [15]. Этиология заболевания не ясна, а патогенез объясняют формированием т.н. эндолимфатического гидропса – состояния, обусловленного повышением давления эндолимфы, заполняющей перепончатый лабиринт внутреннего уха. Приступы головокружения предположительно вызываются появлением дефекта в стенке перепончатого лабиринта и смещением эндо- и перилимфы. Последние имеют разный электролитный состав: попадание богатой калием эндолимфы в перилимфу вызывает деполяризацию вестибулярного нерва и его перевозбуждение, которое вскоре сменяется блоком проведения нервного импульса.

Клиническая картина болезни Меньера характеризуется следующими четырьмя проявлениями: приступами системного головокружения, прогрессирующим снижением слуха, флюктуирующим шумом в ухе и ощущением распирания или давления в ухе. Приступ головокружения продолжается до нескольких часов, сопровождается тошнотой и рвотой, возникает в любое время суток. Предвестниками приступа в некоторых случаях бывает усиление шума и ощущения распирания в ухе. Заболевание имеет хроническое течение. Со временем снижение слуха нарастает, а частота приступов снижается, иногда до полного их прекращения [3]. Сочетание рецидивирующего головокружения с шумом в ухе и неустойчивостью в межприступном периоде, а также выявление признаков атеросклеро-

за у пациентов с болезнью Меньера (заболевание, как правило, начинается после 40 лет, когда начальные признаки атеросклероза в некоторых случаях уже можно обнаружить при инструментальном обследовании) создают предпосылки для ошибочной диагностики дисциркуляторной энцефалопатии у этой категории пациентов.

Специфических объективных методов диагностики этого заболевания нет. Типичными являются аудиометрические признаки снижения слуха преимущественно в области низких частот. Однако такое избирательное расстройство слуха характерно лишь для начальных стадий заболевания. В дальнейшем слух снижается во всем частотном диапазоне, а аудиометрическая кривая приобретает плоскую форму.

Чаще всего дисциркуляторная энцефалопатия ошибочно диагностируется у пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ) и болезнью Меньера, реже – при двусторонней вестибулопатии.

Лечение болезни Меньера включает соблюдение бессолевой диеты, прием диуретиков (например, ацетазоламида) и бетагистина дигидрохлорида (Бетасерк) [27]. Бетагистина дигидрохлорид, блокируя H3-рецепторы центральной нервной системы, увеличивает высвобождение нейромедиаторов из нервных окончаний пресинаптической мембраны, оказывая ингибирующий эффект в отношении вестибулярных ядер ствола мозга. Бетасерк при болезни Меньера применяют длительно, назначая в суточной дозе 48 мг. Есть предварительные данные, свидетельствующие об эффективности более высоких доз бетагистина дигидрохлорида (288–400 мг/сут) [22].

Двусторонняя вестибулопатия – сравнительно редкое заболевание вестибулярной системы, при котором одновременно поражаются оба лабиринта. Причиной заболевания, как правило, является прием ототоксических препаратов, особенно

антибиотиков из группы аминогликозидов (чаще всего гентамицина). Кроме ототоксических препаратов, двустороннюю вестибулопатию могут вызывать инфекционные заболевания (например, менингит), системные заболевания (саркоидоз), двусторонняя болезнь Меньера, аутоиммунные и наследственные заболевания.

Поскольку оба лабиринта поражаются одновременно, больные в основном не испытывают системного головокружения. Их беспокоят более или менее выраженная неустойчивость, исчезающая в положении сидя или лежа, и нечеткость зрения при движениях головой и при ходьбе (ощущение нестабильности, подвижности изображения – осциллопия).

Как показывает наш опыт, двусторонняя вестибулопатия редко диагностируется вне специализированной клиники, особенно у пациентов пожилого возраста. В большинстве случаев вместо двусторонней вестибулопатии ошибочно диагностируют дисциркуляторную энцефалопатию с вестибуло-атактическим синдромом. Диагностика двусторонней вестибулопатии основана прежде всего на анамнестических и клинических признаках. Развитие неустойчивости после курса антибиотикотерапии, отсутствие когнитивных нарушений, очаговой неврологической симптоматики, а также изменения в отоневрологическом статусе в виде скрытого нистагма, положительной пробы Хальмаги (пробы на горизонтальный вестибуло-окулярный рефлекс) и гипо- или арефлексия при калорической пробе – признаки, с большой вероятностью указывающие на двустороннюю вестибулопатию.

В качестве лекарственной терапии ДППГ для ускорения вестибулярной реабилитации, улучшения функции равновесия можно использовать бетагистин (Бетасерк) 48 мг/сут.

Лечение двусторонней вестибулопатии складывается в основном из вестибулярной гимнастики.

Центральная вестибулярная компенсация при двусторонней вестибулопатии происходит значительно медленнее, чем при односторонних периферических вестибулопатиях. Поэтому больного необходимо ориентировать на длительное (в течение нескольких месяцев, а иногда и лет) выполнение упражнений. Для ускорения вестибулярной компенсации можно использовать бетагистина дигидрохлорид (Бетасерк) в дозе 48 мг/сут. Имеются экспериментальные и клинические данные, указывающие на способность бетагистина ускорять вестибулярную компенсацию предположительно за счет модулирования активности вестибулярных ядер ствола мозга [19, 24]. Длительность приема Бетасерка, как и курса вестибулярной гимнастики, должна составлять не менее двух месяцев.

Имеются экспериментальные и клинические данные, указывающие на способность бетагистина ускорять вестибулярную компенсацию предположительно за счет модулирования активности вестибулярных ядер ствола мозга

Таким образом, в клинической практике нередки случаи гипердиагностики дисциркуляторной энцефалопатии в качестве причины головокружения. Истинное вестибулярное головокружение не может быть обусловлено дисциркуляторной энцефалопатией; только инсульт или ТИА проявляются вестибулярным головокружением. Подробный анализ жалоб пациентов и анамнеза заболевания почти всегда позволяет установить правильный диагноз, поскольку неустойчивость, обусловленную повреждением белого вещества головного мозга при дисциркуляторной энцефалопатии, легко отличить от вестибулярного головокружения. С помощью подробного сбора анамнеза, исследования неврологического статуса и нейровестибулярного обследования в большинстве случаев удается установить истинную причину головокружения и выявить заболевания, которые скрываются под маской дисциркуляторной энцефалопатии.



Список литературы:

1. Абдулина О.В., Парфенов В.А. Вестибулярное головокружение в неотложной неврологии. Клиническая геронтология, 2005, 11: 15-18.
2. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. С. 85.
3. Крюков А.И., Федорова О.К., Антонян Р.Г., Шерemet А.С. Клинические аспекты болезни Меньера. М.: Медицина, 2006.
4. Мельников О.А., Замерград М.В. Доброкачественное позиционное головокружение. Лечащий врач, 2000, 1: 15-19.
5. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2013, 2: 38-42.
6. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Ротермел Е.В. Диагноз и лечение доброкачественного пароксизмального головокружения. Вест Оториноларингол., 2007, 1: 4-7.
7. Парфенов В.А., Абдулина О.В., Замерград М.В. Периферическая вестибулопатия под маской инсульта. Неврологический журнал, 2005, 6: 28-32.
8. Парфенов В.А., Замерград М.В. Головокружение в неврологической практике. Неврологический журнал, 2005, 1: 4-11.
9. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Ж. Неврол Психиатр., 2005, 105 (2): 13-17.
10. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. Неврологический журнал, 2001, 6 (2): 10-16.
11. Balci BD, Akdal G, Yaka E, Angin S. Vestibular rehabilitation in acute central vestibulopathy: a randomized controlled trial. J Vestib Res., 2013, 23 (4-5): 259-67.
12. Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer, 2004.
13. Caplan LR. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture. Stroke, 2000, 31: 2011-2023.
14. Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA et al. New England Medical Center Posterior Circulation Registry. Ann. Neurol., 2004, 56: 389-398.
15. Gates GA. Ménière's disease review 2005. J Am Acad Audiol., 2006, 17: 16-26.
16. Hall CD, Heusel-Gillig L, Tusa RJ, Herdman SJ. Efficacy of gaze stability exercises in older adults with dizziness. J Neurol Phys Ther., 2010, 34 (2): 64-9.
17. Jacobson GP, Shepard N, eds. Balance Function Assessment and Management. San Diego: Plural Publishing; 2008.
18. Jung JY, Kim JS, Chung PS, Woo SH, Rhee CK. Effect of vestibular rehabilitation on dizziness in the elderly. Am J Otolaryngol., 2009, 30 (5): 295-9.
19. Lacour M, Tighilet B. Vestibular compensation in the cat: the role of the histaminergic system. Acta Otolaryngol, 2000 (Suppl.), 544: 15-18.
20. Lacour M. Restoration of vestibular function: basic aspects and practical advances for rehabilitation. Curr Med Res Opin., 2006, 22 (9): 1651-9.
21. Lawson J, Fitzgerald J, Birchall J, Aldren CP, Kenny RA. Diagnosis of geriatric patients with severe dizziness. J Am Geriatr Soc., 1999, 47 (1): 12-17.
22. Lezius F, Adrion C, Mansmann U, Jahn K, Strupp M. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Menière's disease: a case series. Eur Arch Otorhinolaryngol., 2011, 268 (8): 1237-40.
23. Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG, van Weert HC, van der Windt DA, ter Riet G, van der Horst HE. Causes of persistent dizziness in elderly patients in primary care. Ann Fam Med., 2010, 8 (3): 196-205.
24. Redon C, Lopez C, Bernard-Demanze L. Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. J Clin Pharmacol., 2011, 51 (4): 538-48.
25. Savitz SI, Caplan LR. Vertebrobasilar Disease. N. Engl. J. Med., 2005, 352: 2618-2626.
26. Staab JP. Chronic subjective dizziness. Continuum (Minneapolis), 2012, 18 (5): 1118-1141.
27. Strupp M, Brandt T. Current treatment of vestibular, ocular motor disorders and nystagmus. Ther Adv Neurol Disord., 2009, 2 (4): 223-39.
28. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva: WHO, 1993.

Генная терапия в регенерации нервных волокон

Резюме. Характеристика возможностей регенерации нервных волокон при сочетании технологий хирургического восстановления нейронов с генной терапией.

Морфология и физиология регенерации нервных волокон

Тяжелые тракционные повреждения плечевого сплетения, как правило, сочетаются с авульсией корешков спинного мозга. У большинства пациентов авульсионное поражение связано с обширным повреждением нескольких смежных корешков, что получило название продольного повреждения спинного мозга. Несмотря на значительные успехи в технике регенерации нервных волокон, восстановление все же минимально и нередко ограничено функционированием проксимальной мускулатуры.

Среди основных причин, определяющих трудности в восстановлении функциональности нервных структур после повреждений спинного мозга, выделяют прогрессирующую дегенерацию поврежденных вентральных моторных нейронов спинного мозга, а также снижение способности двигательных нейронов к регенерации аксонов в направлении денервированных мышц. В исследованиях по экспериментальной реимплантации вентрального корешка спинного мозга было показано умеренное улучшение выживаемости двигательных нейронов, а также определенные изменения, указывающие на регенерацию двигательных аксонов. Наблюдаемые благоприятные изменения связывали с активностью леммоцитов, или шванновских клеток в области реимплантированных вентральных корешков и дистальных участков нервных волокон.

Было продемонстрировано, что прорегенеративные особенности клеток Шванна связаны с регуляцией активности нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (glial cell line-derived neurotrophic factor – GDNF) и нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), которые важны для выживания нейронов и регенерации аксонов. Наряду с этим было установлено, что после реимплантации поясничного вентрального корешка в процессе регенерации моторные аксоны должны преодолеть расстояние, измеряемое несколькими сантиметрами. Так, максимальная скорость регенерации аксонов реимплантированного корешка первоначально достигает около 2,8 мм/сут. Однако уже через 8 нед после повреждения скорость роста аксонов снижается до 0,7 мм/сут.

Постепенная регенерация аксонов в нерв и снижение скорости роста является основной причиной длительной денервации дистальных участков нервных волокон, иннервирующих мышцы нижних конечностей. Кроме того, в хронически денервированном волокне клетки Шванна утрачивают способность к поддержанию регенеративного потенциала, а развивающийся фиброз создает дополнительные препятствия восстановлению аксонов. Временное эндогенно обусловленное возрастание экспрессии GDNF и BDNF после авульсии и реимплантации закономерно снижается через 2-4 нед после травмы, что обуславливает

дегенерацию двигательных нейронов и прогрессирующую утрату регенеративных свойств аксонов.

Технологии генной терапии регенерации нервных волокон

В недавнем исследовании учеными Нидерландского института нейробиологии (Netherlands Institute for Neuroscience), Нидерланды, и Медицинского центра Лейденского университета (Leiden University Medical Center), Нидерланды, были продемонстрированы возможности лечения с использованием генной терапии для более быстрого восстановления после повреждений нервных волокон. В своей работе авторы впервые сообщили о том, что сочетанное применение хирургических восстановительных манипуляций и методик генной терапии позволяло активизировать выживание нейронов и регенерацию нервных волокон на большом расстоянии. Представленные результаты, по мнению авторов, являются значимым достижением в разработке новых направлений генной терапии и реабилитации пациентов с серьезными травмами нервных сплетений и спинного мозга. Статья по материалам работы была опубликована в журнале «Brain» 15 января 2019 г.

До настоящего времени хирургическое лечение являлось единственно доступным для пациентов с тракционными повреждениями плечевого сплетения и авульсией корешков спинного мозга. Ведущий автор нового исследования Рубен Эггерс (Ruben Eggers) отметил, что после оперативного вмешательства репарация нервных волокон связана с преодолением нескольких сантиметров, прежде чем аксоны достигнут мышц. При этом большинство нервных волокон не достигает цели. Поэтому восстановление функций конечностей, как правило, не полное. «Тем не менее комбинируя нейрохирургическое восстановление с технологиями генной терапии, оказалось возможным не только предотвратить деградацию множества нейронов, но и стимулировать рост нервных волокон в направлении мышц», – сообщил Р. Эггерс.

Регулируемая генная терапия и управляемая регенерация

В новом исследовании ученые применили методологию регулируемой генной терапии с фактором роста, который можно включать и выключать, используя пространственный препарат из группы антибиотиков. Для преодоления препятствия в процессе распознавания и элиминации иммунной системой генного переключателя, исследователи разработали скрытую версию, так называемый скрытый переключатель, или стелс-ген. Руководитель исследования профессор Йост Верхааген (Joost Verhaagen) объяснил, что использование возможности переключения стелс-гена является важным шагом на пути развития технологий генной терапии повреждений нервных волокон, поскольку применение переключателя стелс-гена улучшает методику, делая ее более безопасной.

Eggers R., Winter de F., Hoyng S.A. et al. (2019) Timed GDNF gene therapy using an immune-evasive gene switch promotes long distance axon regeneration. Brain, Jan. 15 [Epub. ahead of print]. Netherlands Institute for Neuroscience (2019) Gene therapy promotes nerve regeneration. ScienceDaily, Jan. 18.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала»

НАНОТРОПИЛ®

НОВО

Инструкция
по медицинскому применению
лекарственного препарата

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «23» 04 2021 г.
№ N038517

Торговое наименование

Нанотропил® ново

Международное непатентованное название

Фонтурацетам

Лекарственная форма,

дозировка

Таблетки 100 мг

Фармакотерапевтическая группа

Нервная система. Психоаналептики. Психостимуляторы, применяемые при дефиците внимания и гиперактивности (ADHD - Attention deficit hyperactivity disorder) и ноотропные средства. Другие психостимулирующие и ноотропные средства.
Код АТХ N06BX

Показания к применению

- заболевания ЦНС различного генеза, сопровождающиеся ухудшением интеллектуально-мнестических функций, снижением двигательной активности
- невротические состояния, проявляющиеся ухудшением памяти
- нарушения процесса обучения
- психоорганические синдромы, проявляющиеся интеллектуально-мнестическими нарушениями
- судорожные состояния
- ожирение (алиментарно-конституционального генеза)
- профилактика гипоксии, повышение устойчивости к стрессу, коррекция функционального состояния организма в экстремальных условиях профессиональной деятельности с целью предупреждения развития утомления и для повышения умственной и физической работоспособности
- хронический алкоголизм (с целью уменьшения интеллектуально-мнестических нарушений)

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ
- период беременности и кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и

безопасности применения фонтурацетама в данной возрастной популяции)

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Фонтурацетам может усиливать действие препаратов, стимулирующих ЦНС, и ноотропных препаратов.

Фонтурацетам проявляет выраженный антагонизм каталептическому действию нейролептиков, а также ослабляет выраженность снотворного действия этанола и гексобарбитала.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Доза и продолжительность лечения должны определяться врачом. Дозы варьируют в зависимости от особенностей состояния пациента. Средняя разовая доза составляет 150 мг (от 100 до 250 мг); средняя суточная доза – 250 мг (от 200 до 300 мг). Максимальная суточная доза препарата Нанотропил® ново составляет 750 мг. Для повышения работоспособности и для пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением рекомендуемая доза составляет – 100-200 мг.

Длительность лечения

Продолжительность лечения может варьировать от 2 недель до 3 месяцев, в среднем 30 дней. При необходимости курс может быть повторен через 1 месяц.

Для повышения работоспособности препарат принимают в течение 2 недель (для спортсменов – 3 дня).

Рекомендуемая длительность терапии препаратом у пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением составляет 30-60 дней.

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (\geq от 1/100 до $< 1/10$), нечасто (\geq от 1/1000 до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных) Неизвестно

- бессонница (в случае приема препарата позднее 15 ч)
- психомоторное возбуждение в первые 1-3 дня приема
- гиперемия кожных покровов в первые 1-3 дня приема

- ощущение тепла в первые 1-3 дня приема
- повышение артериального давления в первые 1-3 дня приема

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 или 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

3 года.

Не применять после истечения срока годности!

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ЗАО «ОХФК», Россия
Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.
Адрес места производства: Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 103, зд. 107
Телефон/факс: (48439) 6-47-41, 6-35-84, 6-65-35
obninsk@mirpharm.ru

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Валента Фарм», Россия
141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.
Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63
Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

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 безопасность наблюдения за безопасностью лекарственного средства

Представительство Акционерного общества «Валента Фармацевтика» в Республике Казахстан, 050009, город Алматы, Алмалинский район, проспект Абая, дом № 151, офис № 1106
Тел: +7 (727) 3341551 вн.4027
Моб. +7 771 779 79 37
Электронный адрес: asia@valentapharm.com

Решение: N038517 Дата решения: 23.04.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.
(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗПК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

БЕТАСЕРК®

бетагистин

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Бетасерк®

МЕЖДУНАРОДНОЕ

НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Бетагистин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки 8 мг, 16 мг и 24 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Нервная система. Другие препараты для лечения нервной системы. 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

ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных компонентов препарата
- феохромоцитома

Необходимые меры предосторожности при применении При наличии состояний, указанных в данном разделе, перед применением препарата следует обратиться к врачу.

Особые группы пациентов

Пациенты с бронхиальной астмой и/или язвенной болезнью желудка в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении во время лечения препаратом Бетасерк®.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Специальных исследований по изучению взаимодействия не проводилось. На основании данных *in vitro*, не ожидается взаимодействия с ферментами цитохрома P450 *in vivo*.

Результаты исследований *in vitro* показали, что метаболизм бетагистина подавляется препаратами, которые подавляют моноаминоксидазу (МАО), включая подтип В (например, селегинин). Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении препарата Бетасерк® и ингибиторов МАО (включая селективные МАО-В).

Так как бетагистин является аналогом гистамина, при совместном назначении препарата Бетасерк® с антигистаминными препаратами возможно снижение эффективности одного из препаратов.

Специальные предупреждения

Беременность и период лактации

Данных по безопасности применения препарата Бетасерк® у беременных женщин недостаточно. Потенциальный риск для плода человека и новорожденных неизвестен. Бетасерк® не следует применять во время беременности, если только предполагаемая польза для матери не превышает потенциальный риск для плода/ребенка. Не известно, проникает ли бетагистин в грудное молоко. При необходимости назначения препарата Бетасерк® кормящей женщине, следует отменить грудное вскармливание.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Бетагистин применяют для лечения синдрома Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов: головокружением, снижением слуха, шумом в ушах, а также для симптоматического лечения вестибулярного головокружения. Оба состояния могут отрицательно влиять на способность к управлению автомобилем и работать с другими механизмами.

По данным клинических исследований, изучавших влияние данного препарата на способность водить автомобиль или работать с механизмами, Бетасерк® не влиял или имел незначительное влияние на эту способность.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Режим дозирования

Взрослые

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 |

Длительность лечения

На протяжении лечения дозу корректируют в зависимости от терапевтического эффекта. Стабильный терапевтический эффект наступает после двух недель лечения. Наилучшие результаты иногда наблюдаются после нескольких месяцев лечения. Раннее начало лечения предупреждает потерю слуха на более поздних стадиях заболевания.

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 препарата Бетасерк® у пожилых, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

Метод и путь введения

Таблетки принимают внутрь, запивая достаточным количеством воды.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: тошнота, сонливость, боль в животе легкой и умеренной выраженности при дозе до 640 мг. Более серьезные осложнения (судороги, симптомы со стороны легких или сердца) наблюдались в случаях намеренной передозировки, особенно в комбинации с другими препаратами.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия.

При возникновении вопросов по приему препарата рекомендуем обращаться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае

Частота (по данным клинических исследований):

- тошнота, диспепсия.
- головная боль (частота сравнима с группой, принимавшей плацебо).

Частота неизвестна (по данным постмаркетингового опыта применения):

- реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции), в том числе со стороны кожных покровов (отек Квинке, сыпь, зуд, крапивница).
- рвота, боль в животе, метеоризм (можно облегчить развитие этих симптомов, если принимать препарат во время еды или уменьшить дозу).

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РПГ на ПВХ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК.
<http://www.ndda.kz>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – бетагистина дигидрохлорид 8 мг, или 16 мг, или 24 мг,

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя РГУ «Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от «03» мая 2022г.
№N051664, N051657

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, кислоты лимонной моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, с надписью «256» на одной стороне (для дозировки 8 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, риской на одной стороне и надписью «267» с обеих сторон от риской (для дозировки 16 мг).

Таблетка делится на две равные половины.

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, риской на одной стороне и надписью «289» с обеих сторон от риской (для дозировки 24 мг).

Разделительная риска предназначена для разламывания таблетки с целью облегчения глотания, но не для деления на две равные дозы.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки 8 мг: По 30 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Таблетки 16 мг: По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Таблетки 24 мг: По 20 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку. По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Майлан Лабораториз САС, Франция
Шатийон-сюр-Шаларон, Рут де Бельвилль, Майар 01400

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.,
С.Л. van Houtenlaan 36 Weesp 1381CP, Нидерланды.
тел.: +31(0)294-477000, факс: +31(0)294-480253,
электронный адрес: pv.qppv@abbott.com
Уполномоченный представитель производителя на территории Республики Казахстан:
ТОО «Абботт Казахстан», Казахстан, г. Алматы,
ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90
(тел. +7 727 244 75 44, факс +7 727 244 76 44,
электронный адрес pv.kazakhstan@abbott.com).

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 пострегиональное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Абботт Казахстан», Казахстан,
г. Алматы, ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90
(тел. +7 727 244 75 44, факс +7 727 244 76 44,
электронный адрес pv.kazakhstan@abbott.com).

