

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал

Состояние когнитивных  
функций в остром периоде  
ишемического инсульта

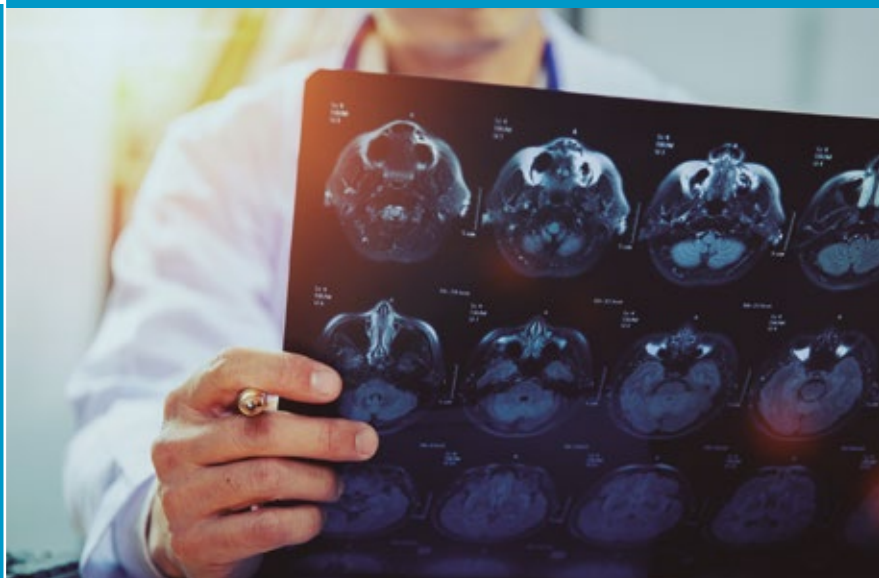
Принципы коррекции  
хронической ишемии мозга  
у больных с коморбидной  
патологией

Артериальная  
гипертензия в аспекте  
кардиocereбрального  
синдрома

Лакунарный инсульт  
у мужчин молодого возраста

Генетические предикторы  
развития вегетативной  
дисфункции

Отдаленные результаты  
исследования двигательных  
функций у больных  
эпилепсией с двигательными  
нарушениями, прошедших  
курс реабилитации



№3 (188), 2024

Неврология  
Психиатрия



# ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

## Мексидол® ФОРТЕ 250

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және фармацевтикалық  
бақылау комитеті» РММ төрағасының  
«28» тамыз 2024 ж.  
№N066602 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

### 1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Мексидол ФОРТЕ 250, 250 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

### 2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

#### 2.1 Жалпы сипаттамасы

Этилметилгидроксипиридин сукцинаты

#### 2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат - этилметилгидроксипиридин сукцинаты, 250,00 мг.

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар - лактоза моногидраты

Қосымша заттардың толық тізімін б.1. тармағынан қараңыз.

### 3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Дөңгелек екі жағы дөңес, ашық қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар. Көлденең қимадағы ядросы ақ дерлік түсті.

### 4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

#### 4.1 Қолданылуы

Дәрілік препарат ересектерде емдік және профилактикалық мақсатта қолданылады

- ми қан айналымының жедел бұзылуының салдары, оның ішінде өтпелі ишемиялық шабуылдардан кейін, субкомпенсациялық фазада профилактикалық курс ретінде
- бассүйек-мидың жеңіл жарақатында, бассүйек-ми жарақатының салдарында
- шығу тегі әр түрлі (дисциркуляторлы, дисметаболизмдік, жарақаттан кейінгі, аралас болатын) энцефалопатияда
- вегетативтік дистония синдромында
- шығу тегі атеросклероздық жеңіл когнитивті бұзылыстарда
- невроздық және невроз тәрізді жағдайдағы үрейлі бұзылыстарда
- ишемиялық жүрек ауруында кешенді ем құрамында
- невроз тәрізді және вегетативті-қантанырлық бұзылыстар, абстиненциядан кейінгі бұзылыстар басым болатын алкогольизм кезінде абстиненция синдромын басуда
- психозға қарсы дәрілермен жедел уланудан кейінгі жағдайларда
- астениялық жағдайларда, сондай-ақ экстремальді факторлар мен жүктемелердің әсерінен соматикалық аурулар дамуының профилактикасы үшін
- экстремальді (стресстік) факторлар әсер етуінде

#### 4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

##### Дозалау режимі

250 мг-ден тәулігіне 3 рет, ішке. Ең жоғары бір реттік доза - 250 мг (1 таблетка), ең жоғары тәуліктік доза - 750 мг (3 таблетка).

Емдеу ұзақтығы - 2-6 апта.

Алкогольдік абстиненцияны басу үшін - 5-7 күн.

Жүректің ишемиялық ауруы бар пациенттерде емдеу курсының ұзақтығы кемінде 1,5-2 ай.

Қайталау курстарын (дәрігердің ұсынымы бойынша) мүмкіндігінше көктем-күз мезгілінде жүргізген дұрыс.

##### Пациенттердің ерекше топтары

###### Балалар

18 жасқа дейінгі пациенттерге Мексидол ФОРТЕ 250 препаратын қабылдауға болмайды.

###### Егде жастағы пациенттер

Егде пациенттер үшін дозаны түзету қажет емес.

###### Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауырдың жедел жеткіліксіздігі бар пациенттерге Мексидол ФОРТЕ 250 препаратын қабылдауға болмайды.

###### Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйректің жедел жеткіліксіздігі бар пациенттерге Мексидол ФОРТЕ 250 препаратын қабылдауға болмайды.

##### Қолдану тәсілі

Ішке қабылдауға.

#### 4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа немесе б.1 бөлімде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- бауыр және/немесе бүйрек функциясының жедел бұзылулары
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер (препараттың әсерінің зерделенуі жеткіліксіздігіне байланысты)
- жүктілік, бала емізу (препараттың әсерінің зерделенуі жеткіліксіздігіне байланысты)
- лактоза жақпаушылығы, лактаза тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы

#### 4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Сирек кездесетін тұқым қуалайтын фруктозаға жақпаушылығы, галактозаға төзбеушілік, галактоземия немесе глюкоза-галактозаның мальабсорбциясы бар пациенттерге бұл препаратты қабылдауға болмайды.

#### 4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Мексидол ФОРТЕ 250 соматикалық ауруларды емдеу үшін пайдаланылатын барлық препараттармен үйлеседі. Бензодиазепиндік препараттардың, антидепрессанттардың, анксиолитиктердің, эпилепсияға қарсы дәрілердің (карбамазепиннің) және паркинсон ауруына қарсы дәрілердің (леводопа), нитраттардың әсерін күшейтеді. Этанолдың уытты әсерін азайтады.

#### 4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

##### Жүктілік

Жүкті әйелдерде этилметилгидроксипиридин сукцинатын қолдану туралы деректер жоқ. Жануарлардағы репродуктивті уыттылықты зерттеулер тікелей немесе зиянды әсерінің болуын айғақтамаған.

Мексидол ФОРТЕ 250 препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

##### Лактация кезеңі

Этилметилгидроксипиридин сукцинатының (метаболиттердің) бала емізетін әйелдің емшек сүтіне енуі туралы мәліметтер жоқ.

Мексидол ФОРТЕ 250 препаратын бала емізу кезеңінде қабылдауға болмайды.

##### Фертильділік

Жануарларға репродуктивті уыттылықты зерттеулер репродуктивті уыттылықтың бар екенін айғақтамаған.

#### 4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Препаратты қабылдау кезеңінде психофизикалық реакциялардың (көлік құралдарын, механизмдерді басқару және т.с.с.) жылдамдығын талап ететін жұмыста сақ болу керек.

#### 4.8 Жағымсыз реакциялар

Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ( $\geq 1/1000$ -нан  $< 1/100$ -ге дейін), сирек ( $\geq 1/10000$ -нан  $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

##### Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар:

өте сирек – ангионевроздық ісіну, есекжем.

##### Психикалық бұзылулар:

өте сирек - ұйқышылдық,

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар:

өте сирек – бас ауыруы.

##### Асқазан-ішек бұзылыстары:

өте сирек – ауыздың құрғауы; жүрек айнуы; эпигастрий аймағындағы ауыру, ашыту және жайсыздық; қыжыл; метеоризм; диарея.

##### Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар:

өте сирек – бөртпе, қышыну, гиперемия.

##### Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РММ <http://www.ndda.kz>

#### 4.9 Артық дозалану

Симптомдары: ұйқышылдық, ұйқысыздық.

Емі: уыттылығы төмен болуына байланысты артық дозалану ықтималдығы аз. Әдетте емдеу талап етілмейді, симптомдары тәулік ішінде өздігінен жойылады. Айқын көріністерде демеуші және симптоматикалық емдеу жүргізіледі.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

#### 5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

**Фармакотерапиялық тобы:** Жүйке жүйесі ауруларын емдеуге арналған басқа да препараттар.

АТХ коды N07XX

##### Әсер ету механизмі

Мексидол ФОРТЕ 250 әсер ету механизмі оның антиоксидантты, гипоксияға қарсы және жарғақша протекторлық әсеріне байланысты. Ол липидтердің асқын тотығуын тежеп, супероксиддисмутазаның белсенділігін арттырады, липид-акуыз арақатынасын жақсартады,

жасуша жарғақшасының құрылымын және функциясын жақсартады. Препарат жарғақшаларды байланыстыратын ферменттердің (кальцийге тәуелді емес фосфодиэстеразаның, аденилатциклазаның, ацетилхолинэстеразаның), рецепторлық кешендердің (бензодиазепиндік, гамма-аминмай қышқылының (ГАМК), ацетилхолиндік) белсенділігін модульдейді, бұл олардың лигандалармен байланысу қабілетін күшейтіп, биожарғақшалардың құрылымдық-функционалдық құрылуының сақталуына, нейромедиаторлардың тасымалдануына және синапстық берілістердің жақсаруына көмектеседі. Мексидол ФОРТЕ 250 мидағы дофамин мөлшерін жоғарылатады. Аэробтық гликолиздің компенсаторлы белсенділігін артуын туындатады және Кребс цикліндегі тотығу үрдістерін бәсеңдету дәрежесін азайтып, гипоксия орын алғанда аденозинтрифосфаттың (АТФ) және креатинфосфаттың мөлшерін көбейтеді, митохондриялардың энергия синтездеу функциясын белсендіреді.

#### *Фармакодинамикалық әсері*

Мексидол ФОРТЕ 250 бос радикалды үдерістердің тежегіші, жарғақшалық протектор, гипоксияға қарсы, стресс протективті, ноотропты, эпилепсияға қарсы және ангиолитикалық әсері бар. 3-оксипиридин классына қарсы.

Патологиялық жағдайларда (гипоксия және ишемия, ми қан айналымының бұзылуы, этанол және психозға қарсы дәрілермен улану) әртүрлі зақымдайтын факторлардың әсеріне организмнің төзімділігін арттырады.

Коронарлық қан ағымының қатер шегіндегі төмендеуі жағдайында кардиомиоциттердің жарғақшаларының құрылымдық-функционалдық ұйымдастырылуын сақтауға ықпал етеді, жарғақшалық ферменттердің – фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза белсенділігін ынталандырады. Жедел ишемия кезінде дамитын аэробтық гликолизді белсендіруді қолдайды және гипоксия жағдайында митохондриялық тотығу-тотықсыздану процестерін қалпына келтіруге ықпал етеді, АТФ және креатинфосфат синтезін арттырады. Ишемияланған миокардтың морфологиялық құрылымы мен физиологиялық функцияларының тұтастығын қамтамасыз етеді. Миокард инфарктісінің клиникалық ағымын жақсартады, жүргізілетін емнің тиімділігін арттырады, аритмияның пайда болу жиілігін және жүреккішілік өткізгіштіктің бұзылуын төмендетеді. Ишемияланған миокардтағы метаболизм процестерін қалыпқа келтіреді, нитраттардың антиангиналық белсенділігін арттырады, қанның реологиялық қасиеттерін жақсартады, жедел коронарлық жеткіліксіздік кезінде реперфузиялық синдромның салдарын азайтады.

Жедел панкреатит кезінде ферменттік токсемияны және эндогенді уыттануды азайтады.

#### *Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі*

Мидың метаболизмі мен қанмен қамтылуын жақсартады, қанның микроциркуляциясы мен реологиялық қасиеттерін жақсартады, тромбоциттер агрегациясын азайтады. Гемоліздің даму ықтималдығын азайтып, қан жасушаларының жарғақшалық құрылымдарын (эритроциттер және тромбоциттер) тұрақтандырады. Гиполипидемиялық әсер етеді, жалпы холестерин мен тығыздығы төмен липопротеидтер мөлшерін азайтады. Стресске қарсы әсері стресстен кейінгі мінез-құлықты, соматовегетативті бұзылыстарды қалыпқа келтіруге, ұйқы-сергектік циклдерін, оқу және есте сақтаудың бұзылған үдерістерін орнына келтіруге, мидың әр түрлі құрылымдарындағы дистрофиялық және морфологиялық өзгерістерді төмендетуде байқалады.

Мексидол ФОРТЕ 250 абстиненциялық синдром кезінде айқын уыттылыққа қарсы әсерге ие. Ол жедел орын алған алкогольдік уыттану кезінде пайда болған неврологиялық және нейроуыттылық білінулерді жояды, мінез-құлық, вегетативтік функцияның бұзылуын орнына келтіріп, сондай-ақ этанолды ұзақ уақыт пайдаланудан және оны тоқтаудан болған когнитивті бұзылуларды қайтаруға қабілетті. Препараттың ықпалынан транквилизациялаушы, нейрорепрессияға қарсы, ұйықтататын және құрысуға қарсы дәрілердің әсері күшейеді, бұл олардың дозасын төмендетуге және жағымсыз әсерін азайтуға мүмкіндік береді.

Мексидол ФОРТЕ 250 ишемияланған миокардтың функционалдық жағдайын жақсартады. Коронарлық жеткіліксіздік жағдайында ишемияланған миокардтың коллатералдық қанмен қамтылуын ұлғайтады, кардиомиоциттер бүтіндігінің сақталуына және олардың функционалдық белсенділігін ұстап тұруға ықпал етеді. Жүректің қайтымды дисфункциясы кезінде миокард дысырылғыштығын тиімді түрде қалпына келтіреді.

#### *Балалар*

Қатысы жоқ

### **5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

#### *Абсорбциясы*

Ішке қабылдаған кезде жылдам сіңеді. 400-500 мг дозада ең жоғары концентрациясы ( $C_{max}$ ) 3,5-4,0 мкг/мл құрайды.

#### *Таралуы*

Ағзалар мен тіндерге жылдам таралады. Ішке қабылдағаннан кейін препараттың организмде орташа сақталу уақыты (MRT) - 4,9-5,2 сағат.

#### *Биотрансформациясы*

Бауырда глюкуронды конъюгациялау жолымен метаболизденеді.

5 метаболит сәйкестендірілген: 3-оксипиридин фосфаты – бауырда түзіледі, сілтілік фосфатазаның қатысуымен фосфор қышқылына және 3-оксипиридинге дейін ыдырайды; 2-ші метаболиті – фармакологиялық тұрғыдан белсенді, көп мөлшерде пайда болып және енгізілгеннен кейін несепте 1-2 тәулік ішінде анықталады; 3-шісі – несеппен көп мөлшерде шығарылады; 4-ші және 5-ші – глюкуронконъюгаттар.

#### *Элиминациясы*

Ішке қабылдағанда жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2}$ ) – 2,0-2,6 сағат. Негізнен метаболиттер түрінде және аздаған мөлшері өзгермеген түрде несеппен тез шығарылады. Препаратты қабылдағаннан кейін алғашқы 4 сағат ішінде барынша қарқынды түрде шығарылады. Өзгермеген препараттың және метаболиттерінің несеппен шығарылу көрсеткіштері жекелей өзгеріп отырады.

#### *Дозаға тәуелділігі (дозаға тәуелсіздігі)*

Деректері жоқ

#### *Фармакокинетикалық-фармакодинамикалық тәуелділігі*

Деректері жоқ

### **5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Көп рет енгізгенде фармакологиялық қауіпсіздігіне, уыттылығына стандартты зерттеулер нәтижелері бойынша алынған клиникаға дейінгі деректерде гендік уыттылығы, канцерогендік потенциалы және репродуктивті және онтогенетикалық уыттылығы, адам үшін ерекше зияны анықталмаған.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1 Қосымша заттар тізбесі**

Лактоза моногидраты

Повидон К-30

Магний стеараты

*Үлбірлі қабық:*

гипромеллоза

титанның қостотығы E171

лактоза моногидраты

макрогол 4000

триацетин

темірдің қызыл тотығы бояғышы E172

темірдің сары тотығы бояғышы E172

### **6.2 Үйлесімсіздігі**

Қатысты емес

### **6.3 Жарамдылық мерзімі**

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Жарықтан қорғалған жерде, 25 ° C -ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

Үлбірлі қабықпен қапталған 10 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада. 4 пішінді ұяшықты қаптамадан дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшада.

**6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан кейін немесе онымен жұмыс жасағаннан кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Утилизациялауға арнайы талаптар жоқ.

### **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

## **7. ТІРКЕУ КҮӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

«ФАРМАСОФТ «Ғылыми-өндірістік Компаниясы» Жауапкершілігі шектеулі қоғамы, Ресей, 115407,

Мәскеу қ., Судостроительная к-сі, 41 ұй, 1 қабат, 12 орынжай тел./факс:+7 (495) 626-47-55, e-mail: pharماسoft@pharماسoft.ru

### **7.1 ТІРКЕУ КҮӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Қазақстан Республикасы

«Registrarius» ЖШС, Алматы қ., 050040, Бостандық ауданы, Байзақов к-сі 280, Almaty Towers БО, SmArt.Point Коворкинг Орталығы, 29 кеңсе. тел. +7 727 3131207, e-mail: info@registrarius.org

## **8. ТІРКЕУ КҮӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ҚР-ДЗ-5N°024588

## **9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕЛГЕНІ, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІ РАСТАЛҒАН) КҮНІ**

Бірінші тіркеу күні: 19 маусым 2020 ж

## **10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ**



# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 3 (179), 2023  
Неврология. Психиатрия

## Уважаемые коллеги!



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

Этот номер мы начинаем со статьи «Коррекция гипомимии посредством активизации функции ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона». В настоящем исследовании оценено влияние на выразительность мимики у пациентов с БП коррекционных мероприятий, направленных на уменьшение общей гипокинезии, в частности улучшение функции ходьбы. Подтверждение того факта, что при относительной нормализации глобальной двигательной функции пациентов с БП улучшается опосредованно и их мимика,

создает предпосылки для появления методов реабилитации, с помощью которых можно было бы проводить одновременную коррекцию этих симптомов.

В Актуальной теме представлены статьи по изучению состояния когнитивных функций при ишемическом инсульте и коррекции ишемии мозга у больных с коморбидной патологией.

Практическим врачам будут интересны статьи «Артериальная гипертензия в аспекте кардиоцеребрального синдрома», «Лакунарный инсульт у мужчин молодого возраста».

В Клубе неврологов описаны отдаленные результаты реабилитационного лечения детей раннего возраста, страдающих эпилепсией. Представлена статья «Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта».

В предложенных вашему вниманию статьях каждый врач найдет для себя ту информацию, которая, несомненно, станет нужной и полезной именно ему, а мы будем рады, что предоставили вам такую возможность.

**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](http://www.chil.kz)

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

### Редакционный совет:

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

Выпускающий редактор:  
к.м.н. Тебенцова 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 «Сәт», офис 31А  
тел: +7 (727) 327-72-45  
e-mail: [masters.trade@mail.ru](mailto:masters.trade@mail.ru)

Журнал не для продаж.

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Коррекция гипомимии посредством активизации функции ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона *А.А. Хомченкова, С.В. Прокопенко, С.Б. Исмаилова, Ю.Н. Ашихмина, Е.С. Денисова*..... 6
- Применение комбинации уридинмонофосфата и холина в реальной клинической практике: результаты и перспективы. *Э.В. Супрун*..... 11

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

- Сандоз: улучшая качество жизни пациентов..... 18
- Состояние когнитивных функций в остром периоде ишемического инсульта. *С.С. Кабыш, С.В. Прокопенко, А.В. Голикова-Черешкевич, Л.В. Николаева, И.М. Платунова*..... 20
- Принципы коррекции хронической ишемии мозга у больных с коморбидной патологией. *Б.А. Айнабекова* ..... 25

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

- Исследование связей между ранними проявлениями депрессии или тревожности и риском дальнейшего развития ишемической болезни сердца: есть ли убедительные доказательства? *С.Д. Бабяк, В.А. Ломтик, Ю.А. Матвиенко, Н.В. Малярская* ..... 32
- Эффективность применения интерферентерапии в комплексе с пиримидиновыми нуклеотидами у больных вертеброгенными радикулопатиями. *С.Г. Гусейнова, С.С. Имамвердиева, Э.Э. Мустафаева, М.Ю. Мамедова, К.Н. Юсифова* ..... 38

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Артериальная гипертензия в аспекте кардиоцеребрального синдрома. *Е.С. Нургужаев, С.Т. Турусбекова, Р.Б. Нуржанова, С.А. Омаров, Н.Б. Бахытова, К.Б. Сраилова, Б.К. Демесинова* ..... 46
- Лакунарный инсульт у мужчин молодого возраста. *Н.А. Пизов, Н.С. Баранова, Н.В. Пизова, М.В. Бакучева* ..... 54
- Результаты комплексного лечения больных с радикулопатией и радикулоишемией, обусловленными патологией межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника, с включением препарата нейромидин. *Л.А. Дзяк, Н.А. Зорин, А.Г. Кириченко, А.Н. Шульга, П.А. Хаитов, В.М. Сук* ..... 60

## ОБЗОРЫ

- Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции. *К.А. Газенкамф, Е.А. Доморацкая, Д.В. Дмитренко* ..... 64
- Боли в спине: эффективность комбинации нестероидного противовоспалительного препарата и миорелаксанта. *Э.В. Супрун* ..... 69

## КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: КЛИНИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

- Отдаленные результаты исследования двигательных функций у больных эпилепсией с двигательными нарушениями, прошедших курс реабилитации. *Е.А. Букреева, П.Л. Соколов, Е.Ю. Сергеев, А.И. Крапивкин, О.А. Лайшева, Н.В. Чебаненко*..... 78
- Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России: применение у пациентов с хронической болью в спине (сообщение 3). *А.М. Лиля, А.Е. Каратеев, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Ан.Б. Данилов, С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, Е.Р. Баранцевич, А.П. Рачин* ..... 82
- Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта. *С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский, И.В. Кудрявцев, К.М. Шубина, М.С. Антушева, Р.Н. Кузнецова, М.К. Серебрякова, О.В. Петухова* ..... 89

DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-6-78-82

## Коррекция гипомимии посредством активизации функции ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона



А.А. Хомченкова, С.В. Прокопенко, С.Б. Исмаилова, Ю.Н. Ашихмина, Е.С. Денисова  
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

**Цель исследования:** оценить влияние активизации функции ходьбы на проявления гипомимии у пациентов с болезнью Паркинсона.

**Дизайн:** сравнительное клиническое исследование.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 18 пациентов с болезнью Паркинсона стадии 2–3 по шкале Хен — Яра в возрасте 70 [65; 76] лет. Мимику больных БП изучали с использованием авторского метода компьютерного видеоанализа движений мимической мускулатуры. Для активизации функции ходьбы также применялся авторский метод — аппарат для функциональной терапии ступни, механическим путем активизирующий задний толчок стопы в момент отрыва ступни от поверхности опоры.

**Результаты.** Активизация функции ходьбы статистически значимо улучшала мимические функции, в частности частоту морганий ( $p = 0,022$ ), амплитуду движений бровей по оси Y в тесте «хмурить брови» ( $p = 0,048$ ), амплитуду движений рта по оси X при чтении текста ( $p = 0,012$ ).

**Заключение.** Подтверждение уменьшения проявлений гипомимии посредством влияния на состояние общей гипокинезии создает предпосылки для появления методов реабилитации, позволяющих проводить одновременную коррекцию этих симптомов.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, гипомимия, гипокинезия, активизация функции ходьбы

Для цитирования: Хомченкова А.А., Прокопенко С.В., Исмаилова С.Б., Ашихмина Ю.Н., Денисова Е.С. Коррекция гипомимии посредством активизации функции ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона. Доктор.Ру. 2023;22(6):78–82. DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-6-78-82

### Correction of Hypomimia Through Activation of Gait Function in Patients with Parkinson's Disease

A.A. Khomchenkova, S.V. Prokopenko, S.B. Ismailova, Yu.N. Ashikhmina, E.S. Denisova

Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznnyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

**Aim:** To assess the influence of gait function activation on manifestations of hypomimia in patients with Parkinson's disease (PD). **Design:** A comparative clinical study. **Materials and methods.** The study enrolled 18 patients with stage of 2–3 PD according to Hoehn — Yahr Rating Scale aged 70 [65; 76] years. Analysis of facial expression in PD patients was analysed by using a proprietary method of computer video-analysis of facial muscle movement. Activation of the gait function used another proprietary method: the apparatus for functional foot therapy that mechanically activates the rear push of the foot at the moment of the lift of the foot from the supporting surface.

**Results.** Activation of the gait function has statistically significantly improved the mimic function of the face, in particular the blink frequency ( $p = 0.022$ ), eyebrow movement amplitude along the Y axis in the «brow furrow» test ( $p = 0.048$ ) and the amplitude of mouth movement while reading a text along the axis X ( $p = 0.012$ ).

**Conclusion.** The confirmation of the decrease of hypomimia manifestations through affecting the condition of general hypokinesia creates the prerequisites for appearance of rehabilitation methods making it possible to perform simultaneously correction of these two symptoms.

**Keywords:** Parkinson's disease, hypomimia, hypokinesia, gait function activation

For citation: Khomchenkova A.A., Prokopenko S.V., Ismailova S.B., Ashikhmina Yu.N., Denisova E.S. Correction of hypomimia through activation of gait function in patients with Parkinson's disease. Doctor.Ru. 2023;22(6): 78–82. (in Russian). DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-6-78-82

#### Введение

Известно, что одним из главных симптомов болезни Паркинсона (БП) является гипокинезия – снижение амплитуды и скорости движений. Клинически гипокинезия

выражается тихой монотонной речью, согбенной позой, замедленной шаркающей походкой, затруднением инициации ходьбы, топтанием на месте, изменением почерка, снижением выразительности мимики [1].

Гипомимия у пациентов с БП характеризуется уменьшением частоты морганий, амплитуды и скорости движений бровями, ртом, меньшей спонтанной улыбочивостью [2, 3].



Результаты исследований показывают, что есть связь между снижением выразительности мимики и проявлениями общей гипокинезии [4, 5]. В частности, Т. Маусас-Серпеда (2021) с группой исследователей выявили корреляцию между гипомимией и аксиальной гипокинезией, гипокинезией в конечностях, застываниями при ходьбе [6].

Существуют медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции гипокинезии при БП. Среди медикаментозных средств терапии ключевую роль играют дофаминергические [7]. Препараты L-ДОФА уменьшают тяжесть проявлений как общей гипокинезии, так и гипомимии [8, 9].

Ряд немедикаментозных методов также снижают выраженность проявлений гипокинезии, в частности определенные приемы лечебной физкультуры, аэробные тренировки на беговой дорожке или велотренажере, ритмическая стимуляция ходьбы, скандинавская ходьба, биороботизированная система, основанная на принципе биологической обратной связи, массаж, физиотерапевтическое лечение, эрготерапия [10–12].

В настоящее время недостаточно данных о возможностях коррекции гипомимии, хотя это проявление заболевания оказывает влияние на качество жизни пациентов, затрудняет коммуникацию, социальное взаимодействие [13]. Возможными методами активизации мимики у пациентов с БП являются тренинг лицевых мышц посредством упражнений с использованием DVD-руководства или проприоцептивная коррекция.

В своем исследовании L. Ricciardi (2016) и соавт. сравнивали эффективность этих двух методов [14]. В первой группе пациентов для улучшения выразительности мимики использовалось DVD-руководство с видеозаписями упражнений силовой тренировки лицевых мышц; занятия проводились в домашних условиях 2 раза в неделю на протяжении 2 месяцев. В другой группе пациентов на протяжении 2 месяцев 2 раза в неделю в

течение часа проводилась проприоцептивная коррекция лицевых мышц по специальной методике.

При сравнении результатов реабилитации с использованием двух методов показано явное преимущество проприоцептивной коррекции – в группе статистически значимо уменьшилось количество баллов по подпункту 19 Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, отражающему состояние гипомимии, а также улучшилась способность изображать эмоции печали, страха, удивления.

Еще одним возможным методом, усиливающим выразительность мимики при БП, является голосовая терапия Ли Сильвермана (Lee Silverman voice treatment). Она включала шестнадцать 60-минутных сеансов, четыре индивидуальных занятия в неделю. Ежедневные задания на вокальную нагрузку заключались в многократном повторении гласных, голосовых упражнениях с изменением высоты звучания и в использовании функциональных фраз. Голосовая терапия показала положительные результаты в отношении выразительности мимики [15].

В то же время ни в одном из исследований, направленных на уменьшение проявлений общей гипокинезии, не отражено влияние на состояние выразительности мимики пациентов с БП. Аналогично при коррекции гипомимии не оценивалось влияние на проявления гипокинезии в целом.

Таким образом, определение возможности коррекции гипомимии посредством активизации функции ходьбы дает перспективу для разработок новых реабилитационных методик, которые позволят одновременно улучшать выразительность мимики и влиять на проявления глобальной гипокинезии.

**Цель исследования:** оценить влияние активизации функции ходьбы на проявления гипомимии у пациентов с БП.

#### Материалы и методы

Исследование проводилось в 2022 г. В него включены 18 пациен-

тов с БП стадии 2–3 по шкале Хен – Яра в возрасте 70 [65; 76] лет. Средний стаж заболевания составил 5,5 [3,7; 7,5] года, средний стаж приема препаратов L-ДОФА – 3 [2; 4,3] года, а ее средняя суточная доза – 600 [400; 700] мг. Выраженность моторных нарушений, по Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, – 44 [38; 48] балла.

Коррекционные мероприятия и анализ влияния активизации функции ходьбы на проявления гипомимии проводились на кафедре нервных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми участниками. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 17.02.2020 № 93/2019).

Критерии включения: установленный диагноз БП, стадия 2–3 по Хен – Яру. Критерии исключения: стадия по Хен – Яру более 3, наличие моторных флуктуаций и дискинезий, сильное ухудшение зрения, выраженные когнитивные нарушения, клинически выраженные тревога и депрессия.

Мимику пациентов с БП исследовали с использованием авторского метода компьютерного видеоанализа движений мимической мускулатуры. Для активизации функции ходьбы применялся авторский метод коррекции локомоторных функций, основанный на активизации фазы заднего толчка<sup>1</sup>. Метод объективной оценки мимики по 68 ключевым точкам фиксировал движение бровей, век, рта при выполнении 6 диагностических тестов: «улыбка», рисование буквы «О», моргание, подъем бровей, «хмурить брови», чтение текста. Результаты анализа мимики

выражались амплитудными и скоростными характеристиками.

Амплитудные показатели (в мм): амплитуда движений рта по осям X и Y в тесте «улыбка» и чтении текста, площадь рисования буквы «О», амплитуда движений бровей по осям X и Y в тестах подъема бровей и «хмурить брови», при чтении текста. Скоростные показатели (количество за 10 секунд): частота улыбок, морганий, подъема бровей и хмурения.

В предыдущем исследовании доказана взаимосвязь между гипомимией и проявлениями глобальной гипокинезии: аксиальной гипокинезией, гипокинезией в конечностях, ригидностью в конечностях, длиной шага, временем шага, скоростью ходьбы [16].

С целью активизации функции ходьбы использовался специально созданный аппарат для функциональной терапии ступни – «активирующие платформы». Данный метод реабилитации позволял механическим путем активизировать задний толчок стопы в момент, когда пациент отрывал ступню от поверхности опоры. В конструкцию платформ входили пружины, которые помогали пациенту выбрасывать стопу в начале фазы переноса. Ранее была доказана эффективность этого метода в коррекции общей гипокинезии, в частности улучшались объективные параметры ходьбы: длина шага, скорость ходьбы. По результатам исследований, положительная динамика после одного проведенного занятия сохранялась в течение суток [17, 18].

У наших пациентов с установленным диагнозом БП в момент включения в исследование осуществлялся объективный анализ мимики, после чего проводилось однократное занятие с применением «активирующих платформ». Продолжительность занятия в среднем составляла 15–20 минут. Затем мимику пациентов исследовали повторно.

Статистическая обработка данных производилась с использова-

нием программного пакета IBM SPSS Statistics 23. Нормальность распределения определяли по критерию Шапиро – Уилкса. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [P25; P75]), так как не подчинялись закону нормального распределения. Различия между количественными данными двух зависимых групп оценивали с применением критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

После однократной тренировки функции ходьбы на основе активизации заднего толчка стопы у пациентов с БП на некоторое время (от нескольких часов до суток) улучшались как параметры ходьбы (увеличивались скорость, длина шага), так и состояние мимики (табл.) [17, 18].

Как следует из представленных данных, активизация функции ходьбы статистически значимо улучшила такие параметры мимики как, частота морганий, амплитуда движений по оси Y в тесте «хмурить брови», амплитуда движений ртом по оси X в тесте чтения текста.

### Обсуждение

В нашем исследовании посредством использования немедикаментозного метода коррекции подтверждена возможность одновременного положительного влияния и на объективные параметры ходьбы, и на выразительность мимики – увеличились частота морганий, амплитуда движений бровями по оси Y, амплитуда движений ртом по оси X. Логично предположить, что достигнутый эффект – результат воздействия на единую нейромедиаторную систему, создающую комплекс патофизиологических процессов гипокинезии и гипомимии. Это согласуется с результатами исследования E. Mäkinen и соавт. (2019), в котором с применением дофаминавого транспортера изучалась корреляция между

выраженностью моторных проявлений БП и количеством дофамина в стриатуме. Установлено, что дефицит дофаминавого транспортера в большей степени коррелировал с двигательными нарушениями в конечностях и снижением выразительности мимики [19, 20].

В широком смысле в единый гипокинетический комплекс, вероятно, можно включить не только двигательные нарушения вместе с гипомимией, но и нарушения речи (экстрапирамидную дизартрию) и мышления (брадифрению).

При применении препаратов L - ДОФА статистически значимо уменьшалась выраженность проявлений гипокинезии, брадифрениии и, в некоторой степени, когнитивных расстройств [21].

Существует немало исследований, указывающих на взаимосвязь между различными моторными проявлениями БП [22–24]. С нейрофизиологической точки зрения, так или иначе, гипомимия, проявления общей гипокинезии и нарушение ходьбы должны быть компонентами единого патофизиологического процесса и, соответственно, влиять друг на друга [25, 26]. Это касается не только моторных симптомов. Доказано, что двигательная активность при БП уменьшает некоторые проявления и когнитивной дисфункции [27–30].

Коррекция нарушений ходьбы приводит к временному регрессу других симптомов гипокинезии. В связи с этим мы считаем, что один из первых опытов по активизации мимики посредством применения нелекарственного метода коррекции ходьбы дает некую перспективу для развития подобных направлений терапии.

Можно предположить, что выраженность всех симптомов БП, на которые воздействуют препараты L-ДОФА, может меняться одновременно, хотя и в разной степени, при проведении нелекарственных коррекционных мероприятий. Значит, перспективными являются исследования возможностей уменьше-

<sup>1</sup>Патент РФ на изобретение № 170762 от 05.05.2017 г. Прокопенко С.В., Аброськина М.В., Ондар В.С., Кайгородцева С.А. и др. Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни.



Таблица. Состояние мимики пациентов с болезнью Паркинсона на фоне активизации функции ходьбы

Диагностический тест	Учетный признак	До занятия	После занятия	P (критерий Вилкоксона)
«Улыбка»	амплитуда движений рта по оси X, мм	16,71 [10,27; 30,10]	18,86 [18,86; 31,15]	0,845
	амплитуда движений рта по оси Y, мм	15,26 [6,84; 20,88]	13,61 [7,98; 22,15]	0,679
	частота, количество за 10 с	5 [5; 7]	6 [5; 7]	0,319
Площадь рисования буквы «О», мм <sup>2</sup>		137,50 [70,75; 177,50]	141,0 [85,5; 221,5]	0,102
Моргание, количество за 10 с		37 [29; 44]	43 [31; 47]	0,022
Подъем бровей	амплитуда движений бровей по оси X, мм	9,23 [6,08; 12,2]	6,67 [5,90; 13,97]	0,306
	амплитуда движений бровей по оси Y, мм	12,94 [7,23; 17,19]	17,40 [8,02; 22,72]	0,094
	частота, количество за 10 с	6 [5; 7]	7 [4; 8]	0,222
«Хмурить брови»	амплитуда движений бровей по оси X, мм	7,67 [5,86; 10,85]	8,37 [6,15; 13,01]	0,157
	амплитуда движений бровей по оси Y, мм	6,80 [3,67; 13,72]	7,94 [6,38; 19,06]	0,048
	частота, количество за 10 с	6 [4; 7]	7 [5; 8]	0,160
Чтение текста	амплитуда движений рта по оси X, мм	7,8 [5,78; 9,92]	9,32 [6,28; 11,85]	0,012
	амплитуда движений рта по оси Y, мм	14,42 [9,37; 18,67]	14,96 [9,70; 19,58]	0,948
	амплитуда движений бровей по оси X, мм	2,30 [1,99; 3,59]	2,27 [1,98; 2,78]	0,327
	амплитуда движений бровей по оси Y, мм	1,21 [1,17; 1,56]	1,24 [1,18; 1,48]	0,446

ния тяжести симптомов общей гипокинезии посредством активации когнитивных, речевых функций и состояния мимики.

### Заключение

В настоящем исследовании оценено влияние на выразительность мимики у пациентов с БП коррекционных мероприятий, направленных на уменьшение общей гипокинезии, в частности улучшение функции ходьбы. Подтверждение того факта, что при относительной нормализации глобальной двигательной функции пациентов с БП улучшается опосредованно и их мимика, создает предпосылки для

появления методов реабилитации, с помощью которых можно было бы проводить одновременную коррекцию этих симптомов.

### Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Хомченкова А.А. – сбор клинического материала, статистическая обработка данных, написание и оформление статьи; Прокопенко С.В. – разработка концепции исследования, утверждение рукописи для публикации; Исмаилова С.Б., Ашихмина Ю.Н., Денисова Е.С. – сбор

клинического материала, обзор публикаций по теме статьи.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

### Этическое утверждение

Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми участниками. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 17.02.2020 № 93/2019).

### Список литературы:

1. Кучерова О.Г. К вопросу об этиологии, диагностики, современного лечения болезни Паркинсона. Вселенная мозга. 2020;2(2):24–6. Kucherova O.G. On the etiology, diagnosis, and current treatment of Parkinson's disease. Brain Universe. 2020;2(2):24–26. (in Russian)
2. Bologna M., Paparella G., Fasano A., Hallett M. et al. Evolving concepts on bradykinesia. Brain. 2020;143(3):727–50. DOI:10.1093/brain/awz344

3. Prenger M.T.M., Madray R., Van Hedger K., Anello M. et al. Social symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2020;2020:8846544. DOI:10.1155/2020/8846544
4. García-Ruiz P.J., Feliz-Feliz C.E., Maycas – Cepeda T., Del Val - Fernández . Amimia en la enfermedad de Parkinson. Significado y correlación con la clínica. *Revista de Neurologia.* 2018;66:45–8. DOI:10.33588/rn.6602.2017387
5. Sağmacı H., Erkoç M.F., Aktürk T. Measurement of the facial nerve thickness and its correlation with freezing phenomenon and hypomimia in Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2021;210:106960. DOI:10.1016/j.clineuro.2021.106960
6. Maycas-Cepeda T., López - Ruiz P., Feliz – Feliz C., Gómez – Vicente L. et al. Hypomimia in Parkinson's disease: what is it telling us? *Front. Neurol.* 2021;11:603582. DOI:10.3389/fneur.2020.603582
7. Таппахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Хабарова Ю.И. и др. Фармакокинетика леводопы и персонифицированная терапия болезни Паркинсона. *Практическая медицина.* 2020;18(5):36–41. Tappakhov A.A., Popova T.E., Govorova T.G., Khabarova Yu.I. et al. Pharmacokinetics of levodopa and personalized therapy in Parkinson's disease. *Practical Medicine.* 2020;18(5):36–41. (in Russian)
8. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Яковлева О.В. Мифология болезни Паркинсона: от леводофобии к агонистофобии. *Медицинский совет.* 2020;19:31–40. Levin O.S., Chimagomedova A.S., Yakovleva O.V. Mythology of Parkinson's disease: from levodopa phobia to dopamine agonist phobia. *Medical Council.* 2020;19:31–40. (in Russian). DOI:10.21518/2079-701X-2020-19-31-40
9. Ricciardi L., De Angelis A., Marsili L., Faiman I. et al. Hypomimia in Parkinson's disease: an axial sign responsive to levodopa. *Eur. J. Neurology.* 2020;27(12):2422–9. DOI:10.1111/ene.14452
10. Наталевич С.П., Калинин В.А., Повереннова И.Е., Шпилева С.А. и др. Применение виртуальной реальности в лечении нарушений ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2021;17(1):132–6. Natalevich S.P., Kalinin V.A., Poverennova I.E., Shpileva S.A. et al. The use of virtual reality in treatment of gait disorders in patients with Parkinson's disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2021;17(1):132–6. (in Russian)
11. Смоленцева И.Г., Амосова Н.А., Кузьмина А.В. Реабилитация при болезни Паркинсона: современное состояние и перспективы. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* 2022;2:188–93. I.G. Smolentseva, N.A. Amosova, A.V. Kuzmina. Rehabilitation of Parkinson disease patients: current status and outlooks. *Byulleten' Nacional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstrojstv dvizhenij.* 2022;2:188–93. (in Russian). DOI:10.24412/2226-079X-2022-12464
12. Львова Т.В. Музыкальная терапия в реабилитационном процессе у пациентов с болезнью Паркинсона. *Человек. Социум. Общество.* 2022;S13:28–31. T.V. Lvova. Music therapy in Parkinson disease patients. *Chelovek. Socium. Obshchestvo.* 2022;S13:28–31. (in Russian)
13. Ma H.I., Gunnery S.D., Stevenson M.T., Saint - Hilaire M. et al. Experienced facial masking indirectly compromises quality of life through stigmatization of women and men with Parkinson's disease. *Stigma Health.* 2019;4(4):462–72. DOI:10.1037/sah0000168
14. Ricciardi L., Baggio P., Ricciardi D., Morabito B. et al. Rehabilitation of hypomimia in Parkinson's disease: a feasibility study of two different approaches. *Neurol.Sci.* 2016;37(3):431– 6. DOI:10.1007/s10072-015-2421-9
15. Dumer A.I., Oster H., McCabe D., Rabin L.A. et al. Effects of the Lee Silverman Voice Treatment (LSVT® LOUD) on hypomimia in Parkinson's disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2014;20(3):302–12. DOI:10.1017/S1355617714000046
16. Хомченкова А.А., Прокопенко С.В., Исмаилова С.Б. Клинические аспекты гипомимии при болезни Паркинсона. *Неврологический вестник.* 2022;54(1):45–53. Khomchenkova A.A., Prokopenko S.V., Ismailova S.B. Clinical aspects of hypomimia in Parkinson's disease. *Neurology Bulletin.* 2022;54(1):45–53. (in Russian). DOI:10.17816/nb89531
17. Исмаилова С.Б., Ондар В.С., Чуракова К.В., Прокопенко С.В. Коррекция патологического стереотипа ходьбы при болезни Паркинсона. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2018;23(4):18–21. Ismailova S.B., Ondar V.S., Churakova K.V., Prokopenko S.V. Walking pathological stereotype correction in Parkinson disease. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy.* 2018;23(4):18–21. (in Russian). DOI:10.24412/fdvzrbppv5g
18. Исмаилова С.Б., Ондар В.С., Ермилов Е.А., Чуракова К.В. и др. Новый подход к лечению нарушений ходьбы при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10):46–50. Ismailova S.B., Ondar V.S., Yermilov E.A., Churakova K.V. et al. The new approach in the treatment of walking disorders in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(10):46–50. (in Russian). DOI:10.17116/jnevro201911910146
19. Palermo G., Giannoni S., Bellini G., Siciliano G. et al. Dopamine transporter imaging, current status of a potential biomarker: a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(20):11234. DOI:10.3390/ijms222011234
20. Mäkinen E., Joutsa J., Jaakkola E., Noponen T. et al. Individual parkinsonian motor signs and striatal dopamine transporter deficiency: a study with [I-123]FP-CIT SPECT. *J. Neurol.* 2019;266(4):826–34. DOI:10.1007/s00415-019-09202-6
21. Lange K.W., Robbins T.W., Marsden C.D., James M. et al. L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology.* 1992;107(2–3):394–404. DOI:10.1007/bf02245167
22. Васенина Е.Е., Левин О.С. Гетерогенность речевых нарушений при болезни Паркинсона: возможности классификации, диагностики и терапии. *Медицинский совет.* 2020;2:49–60. Vasenina E.E., Levin O.S. Heterogeneity of speech disorders in Parkinson's disease: potential for classification, diagnostics and therapy. *Medical Council.* 2020;2:49–60. (in Russian). DOI:10.21518/2079-701X-2020-2-55-66
23. Kumar S., Goyal L., Singh S. Tremor and rigidity in patients with Parkinson's disease: Emphasis on epidemiology, pathophysiology and contributing factors. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2022;21(7):596–609. DOI:10.2174/1871527320666211006142100
24. Novotný M., Dušek P., Daly I., Růžička E. et al. Glottal source analysis of voice deficits in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson's disease: correlation between acoustic speech characteristics and non-speech motor performance. *Biomedical Signal Processing and Control.* 2020;57:101818. DOI:10.1016/j.bspc.2019.101818
25. Novotný M., Tykalova T., Ruzickova H., Růžička E. et al. Automated video-based assessment of facial bradykinesia in de-novo Parkinson's disease. *NPJ Digit. Med.* 2022;5(1):98. DOI:10.1038/s41746-022-00642-5

Полный список литературы находится в редакции

**Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», 2023;22(6):78–82**

# Применение комбинации уридинмонофосфата и холина в реальной клинической практике: результаты и перспективы



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор  
Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины,  
г. Харьков, Украина

24 апреля 2024 г. в 6 городах Республики Казахстан была проведена сателлитная конференция, организованная компанией «Юнифарм» и посвященная 5-летию успешного продвижения препарата Нейроуридин на фармацевтическом рынке Республики Казахстан. Убедительным доказательством клинической эффективности комбинации уридинмонофосфата (УМФ) и Холина в реальной клинической практике был посвящен доклад Андрея Петровича Рачина, профессора, д.м.н., Президента Национальной ассоциации экспертов по коморбидной неврологии (НАЭКН), главного редактора научно-практического совета «КОМОРБИДНАЯ НЕВРОЛОГИЯ».

Свой доклад Андрей Петрович начал с рассказа о создателе учения о пуринергической сигнальной системе – английском нейрофизиологе и нейрофармакологе профессоре Джефффри Бернстоке, который в 1970-х гг. открыл новую область научного знания – передачу сигналов с помощью внеклеточных нуклеотидов («пуринергическая теория»). Революционная для того времени гипотеза Бернстока гласила, что в автономной нервной системе помимо холинергических и адренергических нервов существуют «нехолинергические» и «неадренергические» нервы, эффекты которых не опосредуются классическими медиаторами ацетилхолином и норадреналином. Медиаторами в них служат нуклеотиды. Эти нервные волокна Бернсток обозначил как пуринергические. Доктор Бернсток сформулировал данную позицию в статье «Purinergetic Nerves», опубликованной в «Pharmacological Reviews» в 1972 г. В последующем теория Бернстока получила широкое признание. Спустя 50 лет (в 2022 г.) Tozaki-Saitoh et al. представили экспериментальные данные и подтверждение того, что разные подтипы пуринергических рецепторов участвуют в ноцицептивной передаче, которая инициируется на периферическом уровне, через первичный афферентный нерв к спинному и головному мозгу. При этом

авторы указали на актуальную роль P2Y-рецепторов в патогенезе хронической боли и обезболивания.

Сегодня пуринергическая система рассматривается как один из самых перспективных механизмов регуляции многих функций, включая сердечно-сосудистую, нервную, иммунную, эндокринную системы. Когда мы говорим о нуклеотидах, то мы видим, что они выполняют не только энергетическую функцию, но и реализуют транспортную и пластическую функции. А главное, очень важную сигнальную функцию в межсистемном общении, во взаимодействии нервной и иммунной системы нейрональными и глиальными клетками. Наблюдаемые изменения, возникающие в нейроглиальном взаимодействии, рассматриваются сегодня как важнейший механизм в формировании патологической боли, хронических болевых синдромов.

Боль представляет значимую проблему как для системы здравоохранения, так и для общества в целом. Как пример, пациенты с болью составляют до половины обращений в первичном звене здравоохранения Российской Федерации. Около 50% из них – пациенты с болью в нижней части спины. Адекватное обезбоживание у пациентов с острой болью является первостепенной задачей, так как препятствует ее хронизации, а сама по себе

хроническая боль становится самостоятельным заболеванием и приводит к целому ряду негативных последствий, развиваются нарушения сна, тревога, депрессия, происходят ухудшение функциональных возможностей пациентов и снижение качества жизни.

Компания «Юнифарм» была первой, которая обратила внимание докторов (неврологи, эндокринологи) на пуринергическую сигнальную систему контроля боли, а также синтезировала комбинацию уридинмонофосфата (УМФ)+Холин, которые обеспечивают два антиноцицептивных (противоболевых) механизма терапии боли в спине (Дорсопатии). Высокое (150 мг) содержание уридинмонофосфата (УМФ) в сочетании с Холином и поддерживающими дозами В1, В6, В12 и фолиевой кислоты, является залогом в повышении эффективности лечения болевых синдромов, которые опосредуются через целый каскад положительных эффектов:

- улучшение метаболизма в структурах нервной системы,
- способствование репарации нервных волокон,
- антиноцицептивное действие.

Купирование острой скелетно-мышечной боли с помощью методов фармакотерапии, несмотря на широкий арсенал лекарственных средств, реализующих анальгетический потенциал через различные



механизмы (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в различных формах выпуска, центральные миорелаксанты, парацетамол, трамадол и др.), не всегда бывает успешным. Использование НПВП, помимо облегчения боли, может сопровождаться развитием серьезных «класс-специфических» нежелательных реакций (НР), преимущественно обусловленных блокадой фермента циклооксигеназы 1-го типа (ЦОГ1). Это, прежде всего, НР со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, описана также нефро- и гепатотоксичность этой группы лекарственных средств. Уменьшение частоты осложнений при использовании НПВП предлагается обеспечивать с помощью учета факторов риска и соответствующих мер профилактики, что, однако, не всегда выполнимо в условиях первичного приема пациентов. Более того, для профилактики НПВП-ассоциированных осложнений российские и зарубежные эксперты рекомендуют назначать эти лекарственные средства в минимально эффективных дозах и короткими курсами, что не может не отражаться на эффективности терапии и исходах заболеваний в долгосрочном периоде. Более благоприятный в плане безопасности парацетамол, имеющий низкий риск системных НР, при ряде болевых синдромов показывает довольно ограниченную эффективность, в связи с чем не рекомендуется, к примеру, при острых болях в спине в качестве самостоятельного анальгетика.

Указанные выше сложности фармакотерапии острой боли привели к тому, что во всем мире сегодня ведется активный поиск новых средств для обезболивания, обеспечивающих анальгетическое действие не только через ЦОГ-зависимые, опиоидергические, ГАМКергические и другие механизмы, но и посредством других систем. Не вызывает сомнения тот факт, что воздействие на различные системы болевого ответа дает возможность более эффективно справиться с болью. Потенцирование ЦОГ-зависимых

механизмов анальгезии с помощью применения средств, имеющих ЦОГ-независимые механизмы подавления боли, рассматривается как перспективное направление в повышении эффективности и безопасности купирования боли, так как использование ко-анальгетиков позволяет более эффективно справиться с болью, сократить длительность приема НПВП или снизить их дозировку, что благоприятно сказывается на рисках развития побочных эффектов.

К одной из таких систем относится недостаточно пока изученная пуринергическая сигнальная система, играющая значительную роль в различных физиологических и патофизиологических процессах, в том числе как в формировании ноцицептивных реакций, так и реакций, подавляющих боль. Сигнальными молекулами этой системы являются свободные нуклеозиды и нуклеотиды, они оказывают регуляторные воздействия через многочисленные специфические рецепторы, часто с противоположным эффектом.

Все пуриновые рецепторы подразделяются на две большие группы – P1 (или аденозиновые) и P2 (рис. 1).

Семейство P2-рецепторов может активироваться уридинмонофосфатом (УМФ), уридиндифосфатом (УДФ) и уридинтрифосфатом (УТФ), аденозинтрифосфатом (АТФ), аденозиндифосфатом (АДФ), а также динуклеозид полифосфатами. Семейство P2 включает в себя два

класса рецепторов: P2X – лиганд-связывающие катионные каналы, которые регулируют вход в клетку ионов натрия, калия и кальция, и P2Y-рецепторы, ассоциированные с G-белками. P2Y-рецепторы широко представлены в эндотелиальных клетках, микроглие, сателлитных глиальных клетках (P2Y1,2Rs), других иммунных клетках и лейкоцитах. Реализуемые ими реакции во многом обуславливают метаболические изменения, происходящие в различных клетках, они модулируют процессы воспаления, способствуют заживлению и регенерации тканей. В ЦНС активация P2X-рецепторов способствует входу кальция в нейроны, что обеспечивает модуляторные влияния. В периферических афферентных волокнах P2X-рецепторы участвуют в генерации потенциалов действия. В иммунocyтaх активация P2X-рецепторов вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1β.

Рецепторы P2Y и аденозина могут активировать вторичные мессенджеры систем, включая кальций, циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), инозитол-1,4,5-трифосфат и другие сигнальные молекулы через связанные G-белки для модуляции клеточной активности. Обнаружение экспрессии гена рецептора P2Y в сенсорных клетках и наличие функциональных рецепторов на клеточной поверхности позволили установить, что эти рецепторы

ПУРИНЕРГИЧЕСКАЯ СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА ПРЕДСТАВЛЕНА НА МЕМБРАНЕ КЛЕТОК РЕЦЕПТОРАМИ РАЗНЫХ ТИПОВ

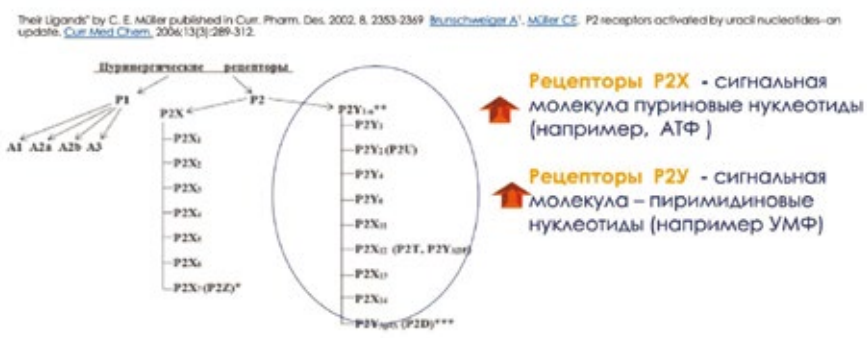


Рисунок 1. Пуринергическая система представлена на мембране клеток рецепторами разных типов

могут играть важную роль в ноцицептивной передаче (рис. 2).

К природным нуклеозидам относится уридин, он участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот и коферментов, присутствует во всех тканях животного и растительного происхождения. Уридин является агонистом пуриновых рецепторов (в частности, P2Y-рецепторов), которые играют очень важную роль в формировании болевой реакции через высвобождение провоспалительных цитокинов, глутамата и субстанции P, участвующих в передаче ноцицептивных сигналов. Уридин участвует в синтезе мембран нейронов, действует в нервной системе в качестве сигнальной молекулы таких процессов, как нейрогенез, миграция, дифференцировка нейронов, апоптоз и пролиферация глиальных клеток, участвует в синаптической передаче и нейромодуляции. При этом фосфорилированный уридин обладает высоким сродством к рецепторам P2Y2.

Уридинмонофосфат (УМФ) – это нуклеотид, содержащий пиримидиновое основание урацил (азотистое основание), кольцо рибозы (пятиуглеродный сахар) и фосфорную группу (фосфат), представляет собой молекулу пуринергической сигнальной системы. Эффекты уридинмонофосфата обусловлены активацией пуринергических рецепторов типа P2Y и выражаются в анальгетическом, противовоспалительном, антиоксидантном (повышает энергетический потенциал клетки и снижает окислительный стресс за счет активации синтеза гликогена и открытия митохондриальных пор) и нейропротективном действии.

**Пуринергическая анальгезия.** Противоболевой (антиноцицептивный) эффект уридинмонофосфата (УМФ) реализуется за счет прямого влияния на P2Y-рецепторы сенсорных нейронов (блокада болевого сигнала). Кроме того, УМФ подавляет синтез провоспалительных цитокинов иммунными клетками. Таким образом, УМФ обладает двойным механизмом действия на боль и системное воспаление (рис. 3).

## ПУРИНЕРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ МОДУЛИРУЮТ НОЦИЦЕПТИВНЫЙ ОТВЕТ (Tozaki-Saitoh, 2022)



**Рисунок 2.** Пуринергические рецепторы модулируют ноцицептивный ответ (Tozaki-Saitoh, 2022)

## СОЧЕТАНИЕ ДВУХ МЕХАНИЗМОВ ВЛИЯНИЯ УМФ НА БОЛЬ И ВОСПАЛЕНИЕ НА УРОВНЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ



**Рисунок 3.** Сочетание двух механизмов влияния УМФ на боль и воспаление на уровне периферической нервной системы

Нейропротективное действие УМФ выражается в стимуляции нейро- и синаптогенеза, участии в миелинизации нервов (активирует миграцию и адгезию шванновских клеток к аксону, способствуя регенерации нерва) и улучшении нервно-мышечной передачи (за счет синтеза ацетилхолина), что дополняет анальгетический эффект и способствует сохранению нервной ткани.

УМФ играет важную роль в процессах нейрогенеза (дифференцировки и роста нейронов). Уридин через P2Y2-рецептор активирует рецептор TrkA (Tyrosine kinase), который является медиатором множественных эффектов фактора роста нервов (NGF), включающих дифференциацию и рост нейронов. Так реали-

зуется функция защиты и восстановления поврежденных нервных клеток.

УМФ является предшественником в синтезе ацетилхолина – нейромедиатора, осуществляющего нервно-мышечную передачу и передачу импульса в различных отделах мозга.

УМФ может увеличить образование синапсов, усиливая рост нейритов через активацию рецептора P2Y2, который контролирует дифференцировку нейронов и синтез синаптического белка. УМФ также улучшает синаптические функции за счет повышения синтеза фосфатидилхолина, который является компонентом мембран нервных клеток.

УМФ играет важную роль в процессе активации внутри- и внеклеточных сигналов, руководя-



щих процессом миграции/адгезии шванновских клеток к аксону с образованием миелина.

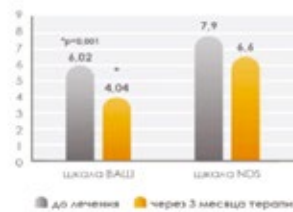
Накопленные в совокупности доказательства демонстрируют высокую клиническую значимость холинергических механизмов в регуляции боли. Повышение концентрации Ацетилхолина в спинном мозге индуцирует обезболивание, тогда как локальное снижение его концентрации или активности (при блокаде рецепторов) потенцирует ноцицептивную чувствительность, вызывает гипералгезию и аллодинию. Кроме того, холинергическая сигнализация в ядрах ствола мозга стимулирует нисходящие тормозные пути и опосредует антиноцицептивные эффекты посредством взаимодействий  $\alpha_2$ -адренергических, 5-HT<sub>1c/2</sub> и 5-HT<sub>3</sub> серотонинергических и M<sub>2</sub>-холинергических рецепторов в поясничном отделе спинного мозга. Помимо этого, Холин дополняет противовоспалительный и анальгетический эффект УМФ за счет активации альфа 7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, экспрессируемых иммунными клетками. Активация этих рецепторов Холином снижает выработку провоспалительных цитокинов макрофагами и обладает антиноцицептивным действием, что подтверждено на моделях воспалительной боли. Применение комбинации УМФ и Холина в лечении боли, несомненно, перспективно, так как возможен синергизм в потенцировании пуринергических и холинергических механизмов обезболивания. В исследованиях, выполненных Caner B., et al (2012), в экспериментальных условиях установлено, что через 12 недель после пересечения седалищного нерва и его хирургического восстановления положительный эффект в группе комбинированной терапии (нуклеотид и Холин) был выше, чем в группах плацебо и монотерапии, а общая эффективность составила 54% (рис. 4).

В настоящее время доступны несколько комплексов, содержащих уридин, из которых оптимальным

### УРИДИН ПРИ БОЛЕВОЙ ДПН УМЕНЬШАЕТ БОЛЬ И УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ (Muller D., 2002)

У пациентов с болевой ДП (n=40), принимавших комплекс пиримидиновых нуклеотидов в течение 3-х месяцев, отмечалось улучшение клинических симптомов:

- Снижение ВАШ боли на 2 балла (с 6,02 до 4,04)
- Снижение показателя шкалы НДС\* на 1,3 балла (7,9 до 6,6)



\*Шкала нейропатического дисфункционального счета NDS (Neuropathy Disability Score) – количественная оценка диабетических нейропатий: состояние сухожильных рефлексов и нарушение различных видов чувствительности.

Muller D. (Treatment of neuropathic pain syndrome. Results of an open study on the efficacy of a pyrimidine nucleotide preparation) [Article in German] // Fortsch Med Orig. 2002; 120: 131-3.

**Рисунок 4.** Холин при совместном применении с пиримидиновыми нуклеотидами повышает эффективность терапии (Caner B., et al)

сочетанием доз компонентов обладает Нейроуридин. Нейроуридин имеет статус биологически активной добавки (БАД), в которой противоболевая эффективность нуклеотидов усилена добавлением нейротропных витаминов группы В – в составе содержится уридинмонофосфат (УМФ) 150 мг; холин 82,5 мг; пиридоксина гидрохлорид (витамин В6) 4 мг; тиамин хлорид (витамин В1) 2,5 мг; фолиевая кислота 400 мкг и цианкобаламин (витамин В12) 3 мкг.

В 2019 г. в Российском открытом наблюдательном исследовании эффективности и безопасности 150 мг уридинмонофосфата в сочетании с холином (БАД Нейроуридин), назначаемом дополнительно к основной терапии (НПВП, миорелаксанты, витамины группы В), у пациентов с неспецифической болью в спине (n=50) через 10 дней терапии отмечена большая степень снижения интенсивности болевого синдрома и улучшения функционального статуса по данным анализа опросника Роланда-Морриса по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартную терапию [23].

В дальнейшем в 2021 г. было проведено еще одно расширенное сравнительное исследование БАД Нейроуридин с участием 278 врачей-неврологов из 21 города России. В исследовании приняли участие

3179 пациентов с острой неспецифической болью в спине (до 14 дней от момента обострения), которые были разделены на две группы: основную (n=2710, стандартная терапия+Нейроуридин, 30 дней) и сравнения (n=300, только стандартная терапия, 30 дней). В группе пациентов, получавших БАД Нейроуридин в дополнение к основной терапии, в отличие от группы контроля, отмечены существенное влияние на интенсивность боли, более высокий уровень удовлетворенности врача и пациента лечением, более значимое улучшение функций по опроснику Роланда-Морриса. При этом был подтвержден благоприятный профиль безопасности Нейроуридина, в том числе у коморбидных пациентов.

Эффективность пиримидиновых нуклеотидов изучена также при нейропатической боли. Нейропатическая боль (НБ) является распространенным болевым синдромом, она встречается почти у 4% населения РФ и трудно поддается терапии. Согласно зарубежным данным, только у 30% пациентов с НБ удастся добиться адекватного обезболивания с помощью препаратов первой линии (трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин и венлафаксин), антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин).



пин)). Трудности терапии связаны как с необходимостью тщательной титрации дозы вышеуказанных средств до среднетерапевтической, так и с высокой вероятностью развития побочных эффектов, таких как головокружение, сонливость, тошнота, отеки, что приводит к непереносимости и зачастую преждевременной отмене терапии. Отсутствие адекватного обезболивания в свою очередь способствует развитию коморбидных депрессии, тревоги, нарушений сна, ухудшает качество жизни и приводит к значимым функциональным ограничениям у таких больных.

Головной мозг нуждается в постоянном поступлении циркулирующих пиримидиновых нуклеотидов. Доказано, что уридин защищает церебральные клетки при дефиците глюкозы. Прием уридина при наследственных заболеваниях, связанных с метаболизмом пиримидина, способствует уменьшению выраженности нарушений речи, снижению судорожной активности и уменьшению частоты инфекционных осложнений. Уридин участвует в дофаминергической активности клеток мозга и в процессах терморегуляции, улучшает когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Эффективность уридина в лечении болевой диабетической полинейропатии была показана в плацебо контролируемом исследовании, включавшем, помимо прочего, оценку показателей электронейромиографии. Пациенты (n=40; средний возраст 48,5±3,4 года) с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, длительностью от 5 лет, имевших симптомы дистальной сенсомоторной полинейропатии, получали уридин в дозе 300 мг 3 раза в сутки или плацебо в течение 180 дней. По окончании курса терапии в группе, получавшей активное лечение, отмечено увеличение скорости проведения возбуждения по нерву (n. suralis), а также снижение балла по шкале NDS (Neuropathy Disability Score).

В открытом проспективном многоцентровом исследо-

вании была показана эффективность применения комбинации уридин+цитидин+витамин B12 в качестве дополнительного средства при лечении периферической нейропатической боли при различных нейропатиях (диабетической, алкогольной, посттравматической, различных туннельных невропатиях), постгерпетической невралгии, шейной и поясничной радикулопатии (n=212).

На фоне 60 дней терапии отмечено достоверно значимое снижение интенсивности боли в среднем на 3 балла по визуально-аналоговой шкале, одновременно с этим у 75,6% пациентов удалось добиться снижения доз препаратов основной терапии (НПВП, парацетамол, антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды).

Таким образом, уридин, особенно его фосфорилированные формы, в частности уридинмонофосфат (УМФ), можно рассматривать как перспективный ко-анальгетик в адьювантной терапии боли в спине.

В ноябре 2022 г. группа ученых провела **Экспертный совет**, целью которого было обсуждение роли пуринергической сигнальной системы в болевом ответе и определение места пиримидиновых нуклеотидов (уридинмонофосфата) в лечении боли. В состав Экспертного совета вошли 15 ведущих специалистов по боли из России и Казахстана. В результате работы Экспертного совета разработан Консенсус, который опубликован в «Российском журнале боли»: применение уридинсодержащего комплекса Нейроуридин представляется целесообразным в следующих ситуациях:

– **в качестве адьювантного средства при лечении пациентов с острой и обострениями хронической неспецифической боли в спине** с целью усиления анальгетического действия нестероидных противовоспалительных препаратов, что обеспечивает улучшение результатов обезболивания, приводит к быстрейшему восстановлению нарушенных функций и сокращению сроков реабилитации;

– **в качестве дополнительного средства для лечения пациентов с периферической нейропатической болью** с целью усиления обезболивания, снижения потребности в препаратах первой линии терапии нейропатической боли, ускорения процессов ремиелинизации периферических нервов.

В декабре 2023 г. состоялось первое заседание **Совета экспертов** Российского пуринергического клуба в составе Экспертной группы:

**Кукушкин Михаил Львович** – заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», руководитель Российского общества по изучению боли, профессор, д.м.н. (Москва)

**Искра Дмитрий Анатольевич** – профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Президент РОО «Северо-западное общество по изучению боли», ответственный секретарь МОО «Национальный экспертный совет по развитию инновационной медицины»

**Якупов Эдуард Закирзянович** – руководитель Научно-исследовательского медицинского комплекса и образовательного центра «Ваше здоровье», Заслуженный врач Республики Татарстан, проф., д.м.н. (Казань)

**Баранцевич Евгений Робертович** – заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», проф., д.м.н. (Санкт-Петербург)

**Амелин Александр Витальевич** – профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, заведующий лабораторией нейро-

физиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, член Президиума Российского общества по изучению боли, проф., д.м.н. (Санкт-Петербург)

**Бурд Сергей Георгиевич** – профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный Центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, проф., д.м.н. (Москва)

**Рачин Андрей Петрович** – заместитель директора по научной работе, заведующий отделом нейрореабилитации и клинической психологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Президент Национальной Ассоциации экспертов по коморбидной неврологии, исполнительный директор Национальной Ассоциации экспертов по санаторно-курортному лечению, профессор, д.м.н. (Москва)

**Давыдов Олег Сергеевич** – ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», член Президиума Российского общества по изучению боли, к.м.н. (Москва)

**Афанасьев Василий Владимирович** – профессор кафедры скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный клинический токсиколог Ленинградской области, главный токсиколог Ленинградской области, проф., д.м.н. (Санкт-Петербург)

**Чрюканов Максим Валерьевич** – доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, старший научный сотрудник Клиники изучения и лечения боли ГНЦ ФГБНУ «РНЦХ им. Б.В. Петров-

ского», член Президиума Российского общества по изучению боли, к.м.н. (Москва)

**Данилов Андрей Борисович** – председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, проф., д.м.н. (Москва)

**Наумов Антон Вячеславович** – заведующий Лабораторией костно-мышечной системы Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, проф., д.м.н. (Москва)

Результатом первого заседания Совета экспертов Российского пуринергического клуба явилась декларация следующих положений:

- Эффективность комплексов, содержащих пиримидиновые нуклеотиды (уридинмонофосфат и его производные), различного состава (начиная от дозировки нуклеотида и содержания других компонентов) была изучена в целом ряде клинических исследований у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы и неспецифической болью в спине. В этих исследованиях установлено, что комплексы, содержащие пиримидиновые нуклеотиды, способствуют улучшению регенерации нервных волокон и модуляции болевого синдрома, что сопровождается уменьшением сенсорных и двигательных расстройств.
- Использование комбинации уридинмонофосфата и холина в лечении боли, несомненно, перспективно, так как возможен синергизм в потенцировании пуринергических и холинергических механизмов обезболивания.
- У пациентов с болью в спине и заболеваниями периферической нервной системы целесообразно добавление ком-

плексов, содержащих уридинмонофосфат и холин к стандартной терапии уже на ранних стадиях заболевания.

- Эффективность комплексов, содержащих пиримидиновые нуклеотиды и холин была изучена в ряде клинических исследований у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы и неспецифической болью в спине. Комплексы, содержащие пиримидиновые нуклеотиды и холин, способствуют улучшению регенерации нервных волокон и модуляции болевого синдрома, что сопровождается уменьшением сенсорных и двигательных расстройств.

В ряде фундаментальных работ представлены преимущества анальгетического действия холина в комбинации с пиримидиновыми нуклеотидами, сделан вывод о возможном синергизме эффектов компонентов этой комбинации. Фолиевая кислота и витамины группы В, входящие в состав Нейроуридина, способствуют регенерации нервов. Дозировка витаминов группы В находится в пределах суточной потребности. Такая доза не позволяет обеспечить их самостоятельное анальгетическое действие, но снижает риск нежелательных проявлений. Из результатов исследований следует, что витаминные комплексы и фолиевая кислота являются катализаторами анальгетических эффектов УМФ.

Сочетание собственного анальгезирующего и противовоспалительного эффекта позволит, с одной стороны, усилить противоболевой эффект НПВС, а с другой стороны, поможет эффективно защитить структуру нервного волокна и миелиновой оболочки, что в совокупности позволяет ожидать существенного клинического эффекта. Применение Нейроуридина в качестве средства вспомогательной терапии, безусловно, позволит сократить сроки приема нестероидных противовоспалительных препаратов, а значит, снизить риск осложнений, связанных с их применением.

## Список литературы:

1. Caner B, Kafa MI, Bekar A, Kurt MA, Karli N, Cansev M, Ulus IH. Intraperitoneal administration of CDP-choline or a combination of cytidine plus choline improves nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury. *Neurological Research* 2012 Apr;34(3):238-45.
2. Wattig B., et al. J. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. *Electrophysiologic and morphometric investigations. Klin. Med.* 1991; 46: 1371.
3. Амелин А.В., Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Бурд С.Г., Григолашвили М.А., Давыдов О.С., Данилов А.Б., Жаркинбекова Н.А., Искра Д.А., Кукушкин М.Л., Наумов А.В., Нургужаев Е.С., Рачин А.П., Чурюканов М.В., Якупов Э.З. Место пиримидиновых нуклеотидов в практике лечения боли. Результаты консенсуса международной группы специалистов. *Российский журнал боли.* 2023;21(1):78–84.
4. Искра Д.А., Бутко Д.Ю. Уридин и уридинсодержащие комплексы при неспецифической боли в спине. От патогенеза к лечению. *Нервные болезни,* 2020. (4), 20-24.
5. Искра Д.А., Афанасьев В.В., Волкова А.Р. Клинико-фармакологическое обоснование новых направлений патогенетической терапии диабетической полинейропатии «Эффективная фармакотерапия» 2022;10(18):2-10.
6. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Пуринергические механизмы боли и обезболивания. *Российский журнал боли.* 2019; 17 (1): 51–56.
7. Пуринергическая система – прошлое, настоящее и будущее в контроле боли. ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ. *Неврология сегодня.* 2023;1(19)
8. Рачин А.П., Шаров М.Н., Рачин С.А., Прокофьева Ю.С., Парсамян Р.Р. Применение комбинации уридинмонофосфата и холина в реальной клинической практике (рекомендации экспертов для практикующих врачей). *Коморбидная неврология.* 2024; 1 (1): 35–4335.
9. Якупов Э.З. Купирование болевых синдромов. новый взгляд на старую проблему? *Медицинский совет,* 2019. (12), 20-24.
10. Якупов Э.З., Трошина Ю.В., Гайнутдинова Р.Р., Кашапова А.О. Оценка эффективности и безопасности нейропротективного комплекса «Нейроуридин» у пациентов с болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(6):46 51.
11. Якупов Э.З., Трошина Ю.В., Кашапова А.О., Насрыева А.М., Чиж Р.С. Результаты открытого наблюдательного исследования по оценке мультимодальных эффектов и безопасности биологически активной добавки Нейроуридин у пациентов с неспецифической болью в спине (МУЛЬТИНЕЙРО-1). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(9):53 59.



## Сандоз: улучшая качество жизни пациентов

Sandoz (Сандоз) – международная фармацевтическая компания, ведущий мировой производитель непатентованных лекарственных средств и биосимиляров. Биосимиляры Сандоз стали первыми подобными средствами, одобренными в Европе, Японии, Канаде и США<sup>1</sup>. Сегодня Сандоз предоставляет доступ к инновационной медицине во многих терапевтических областях, особенно в онкологии, кардиологии, производстве антибактериальных препаратов. Продукция компании представлена в 140 странах мира, в том числе широко известна на рынках Центральной Азии и Кавказа.



На вопросы о достижениях и планах Сандоз ответил **Галымжан Кожаканов**, Генеральный директор стран Центральной Азии и Кавказа.

**– Расскажите о деятельности Сандоз, какие основные достижения и моменты гордости Вы бы хотели отметить?**

– На фармацевтическом рынке наших стран компания присутствует уже более 20 лет. В октябре 2023 года Новартис отделил дивизион Сандоз в самостоятельную компанию. Сегодня мы листингуемся на Швейцарской бирже. Штаб-квартира Сандоз находится в Швейцарии в Базеле, где размещены штаб-квартиры многих фармацевтических гигантов. Группа наших стран входит в состав региона Европа, за счет чего мы имеем доступ к лучшим практикам и подходам ведения бизнеса.

Что касается достижений, мы гордимся, что по результатам 2023 года Сандоз Казахстан награжден в номинации «Страна года» в регионе Европа. И это не случайно: за последние 5 лет наш рост продаж исчисляется двузначными цифрами. Совокупная ежегодная выручка бизнеса стран Центральной Азии и Кавказа уже превышает 100 млн \$ и продолжает расти. Я горд, что наши страны вносят существенный вклад в общий успех компании в Европе.

И еще одним предметом моей гордости является команда. Настоящие профессионалы, ответственные и креативные сотрудники, нацеленные на результат. Мы – единомышленники, сплоченные общим делом, и я счастлив работать с такими людьми.

**– Как повлияло на Сандоз отделение от Новартис?**

– Еще несколько лет назад существовал некий тренд, когда крупные оригинальные компании приобретали собственные генерические подразделения. В этом была определенная стратегия защиты бизнеса. Однако в последнее время мы видим, что бизнесы меняют стратегию, фокусируясь на нишевых, маржинальных направлениях. После отделения мы выстра-

иваем собственные центры разработки, увеличиваем производственные мощности, создаем платформы и ресурсы. Все это дает нам толчок в развитии бизнеса.

**– Какие тренды и вызовы вы видите в фармацевтической отрасли на рынках Центральной Азии и Кавказа?**

– Несомненно, глобальные тренды, существующие на мировом фармацевтическом рынке, оказывают влияние и на наши страны.

Меняются потребительские предпочтения. Растет сегмент, связанный с лечением ожирения. По прогнозам к 2030 году глобальный рынок ожирения достигнет 100 млрд \$. Спрос на такие лекарственные средства огромен и постоянно увеличивается. Поэтому вероятно, что и другие компании будут заходить в этот рынок, а также развивать более нишевые сегменты, например, лечение редких заболеваний. Традиционные терапевтические области, такие как кардиология, антибиотикотерапия, неврология и другие, будут расти, но не столь стремительно. На мой взгляд, ожидается «охлаждение» на рынке



БАДов, который в последние годы демонстрировал активный рост.

Что касается рынков стран Центральной Азии и Кавказа, предполагаю, что динамика здесь останется положительной.

Доля иностранных фармацевтических компаний на наших рынках, скорее всего, уменьшится в силу глобальных трендов, а также законодательных и регуляторных изменений в странах. Тем не менее, потенциал рынков высок, и требуется дальнейшее их развитие с привлечением инвестиций.

### – Продукция компании Сандоз пользуется популярностью на фармацевтическом рынке. Что же стимулирует потребителей делать выбор в пользу препаратов Сандоз?



Об этом поговорим с **Камилой Кабылбековой**, Руководителем отдела маркетинга в Казахстане и Узбекистане.

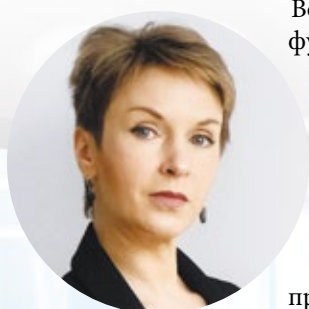
– Выбирая препараты Сандоз, потребители могут быть уверены в их высоком качестве. Наши продукты разрабатываются и производятся с использованием передовых технологий под строжайшим контролем качества.

Наша компания является мировым лидером по производству генерических препаратов и биосимиляров<sup>2</sup>, обеспечивая более 800 млн. курсов лечения в год по всему миру.

Так, препарат АЦЦ является лидером продаж в категории лечения кашля не только в наших странах, но и во всей Европе<sup>3</sup>. Пробиотик Линекс давно стал самым известным и популярным в Казахстане и Узбекистане средством среди продуктов для лечения и профилактики дисбиоза кишечника. Кетонал входит в топ-5 препаратов для устранения боли и воспаления<sup>4</sup>. Ну и, я верю, каждый, кому приходилось лечиться антибиотиками, знает такое название, как Амоксиклав.

Итак, когда речь идет о выборе лекарственного препарата, репутация производителя является одним из важнейших критериев для пациента. Сандоз – это воплощение надежности и доверия, и поэтому специалисты здравоохранения выбирают нас.

### – А какова компания Сандоз как работодатель? И какими качествами должен обладать кандидат, чтобы стать членом вашей команды?



Вот мнение **Елены Лидер**, Главы функции HR региона Центральной Азии и Кавказа:

– Сандоз на территории Центральной Азии является одной из немногих компаний, где люди получают сильное развитие за счет доступа к международным практикам, находясь при этом в культуре инклюзивного



лидерства и психологической безопасности. Мы дорожим успехом нашего бизнеса, культивируем мышление роста, работаем в команде единомышленников. У нас точно будет интересно тем, кто стремится реализовать свой потенциал, кто предпочитает драйв и динамику, кто любит влиять и видеть результаты своей работы.

### – Каково ваше видение пути развития компании Сандоз в Центральной Азии и на рынках Кавказа, какие цели вы ставите перед собой?

– Наличие в Сандоз собственного производства, разработки и клинических исследований обеспечивает возможность вывода качественных продуктов на рынок. У Сандоз хорошо развитое безрецептурное направление, а также широкий портфель антибиотиков. Мы продолжаем развивать онкологический и кардиологический портфели, а также биосимиляры для лечения рака и других серьезных заболеваний в наших странах. Мы видим Сандоз процветающей успешной компанией, занимающей лидирующие позиции, миссией которой является улучшение качества жизни пациента.

<sup>1</sup> <https://www.sandoz.com/about-sandoz/what-we-do/>

<sup>2</sup> <https://www.sandoz.ru/our-work/dzheneriki/>

<sup>3</sup> IQVIA ритейл продажи в деньгах за 2023 в Казахстане. Данные Nicholas Hall за 2023 год среди препаратов для лечения кашля

<sup>4</sup> IQVIA ритейл продажи в деньгах за 2023 в Казахстане.

KZ2408060966



DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-6-67-71

## Состояние когнитивных функций в остром периоде ишемического инсульта



С.С. Кабыш<sup>1,2</sup>, С.В. Прокопенко<sup>1,3</sup>, А.В. Голикова-Черешкевич<sup>2</sup>,  
Л.В. Николаева<sup>1</sup>, И.М. Платунова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно - Ясенецкого» МЗ РФ; Россия, г. Красноярск

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С. Берзона»; Россия, г. Красноярск

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации»; Россия, г. Красноярск

**Цель исследования:** оценить динамику когнитивных нарушений у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) на этапе от поступления в стационар до момента выписки для дальнейшей реабилитации. **Дизайн:** открытое рандомизированное проспективное исследование.

**Материалы и методы.** В группу наблюдения входили 26 пациентов в остром периоде ИИ.

Оценку когнитивной и эмоционально-волевой сферы проводили на 2–3-и сутки после поступления в стационар и к выписке (на 8–10-е сутки) с применением краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской когнитивной шкалы (MoCA), методики «Батарея тестов для оценки лобной дисфункции» (FAB), теста «Рисование часов», госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Динамику данных считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** К выписке прирост суммарных показателей по MMSE и MoCA составил по 2 балла ( $p = 0,004$  и  $p < 0,001$ ), по FAB – 1 балл ( $p = 0,001$ ). В тесте MMSE улучшились речевые функции ( $p = 0,04$ ) и воспроизведение слов ( $p = 0,005$ ), в тесте FAB – функция концептуализации ( $p = 0,04$ ) и простая реакция выбора ( $p = 0,008$ ). Положительная динамика по MoCA произошла за счет субшкал речи ( $p = 0,04$ ), памяти ( $p = 0,01$ ), абстракции ( $p = 0,005$ ). Тревоги и депрессии у больных не выявлено.

**Заключение.** В остром периоде ИИ на фоне лечения степень когнитивных нарушений статистически значимо снижается на 8–10-й день.

**Ключевые слова:** инсульт, когнитивные нарушения, деменция, постинсультные когнитивные нарушения, умеренные когнитивные расстройства

Для цитирования: Кабыш С.С., Прокопенко С.В., Голикова – Черешкевич А.В., Николаева Л.В., Платунова И.М. Состояние когнитивных функций в остром периоде ишемического инсульта. Доктор.Ру. 2023;22(6):67–71. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-67-71

### Cognitive Functions in Acute Ischemic Stroke Period

S.S. Kabysh<sup>1,2</sup>, S.V. Prokopenko<sup>1,3</sup>, A.V. Golikova-Chereshkevich<sup>2</sup>, L.V. Nikolaeva<sup>1</sup>, I.M. Platunova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Professor V.F. Voyno - Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; Russian Federation, Krasnoyarsk

<sup>2</sup>I.S. Berzon Krasnoyarsk Clinical Hospital №20; Russian Federation, Krasnoyarsk

<sup>3</sup>Federal Scientific and Clinical Centre of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; Russian Federation, Krasnoyarsk

**Aim:** to assess the dynamics of the state of cognitive functions in the acute period of ischemic stroke.

**Design:** prospective study. **Material and methods.** The study included a group of observation of patients in the acute period of ischemic stroke in the amount of 26 people. The cognitive sphere was assessed twice: on admission to the hospital on days 2-3, and on discharge on days 8-10. Scales used to assess the cognitive sphere: Mini Mental State Examination (MMSE) Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), The Clock-drawing Test (CDT). The emotional - volitional sphere was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Data were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . **Results.** In a dynamic assessment, cognitive disorders in the observed group were most pronounced upon admission to the hospital. By discharge on days 8-10, according to the MMSE test, there was a positive trend, the increase was by 2 b, MoCA by 2 b, FAB by 1 b, respectively, the results were significant ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ). In the analysis of subscales according to the MMSE test, improvements to the extract were according to word reproduction ( $p = 0.005$ ), speech functions ( $p = 0.04$ ). According to MoCA, the improvement in total scores was due to subscales: memory ( $p = 0.01$ ), attention ( $p = 0.05$ ), speech ( $p = 0.04$ ), abstraction ( $p = 0.005$ ). Changes in the FAB test were driven by the conceptualization function ( $p = 0.04$ ) and the simple choice response ( $p = 0.008$ ). Anxiety and depression were not detected in the studied patients.

**Conclusion.** During the acute period of ischemic stroke, the degree of cognitive impairment significantly decreases by 8-10 days against the background of ongoing treatment.

**Keywords:** stroke, cognitive impairment, dementia, post-stroke cognitive impairment, mild cognitive impairment

Кабыш Сергей Сергеевич / Kabysh, S.S. – E-mail: sergioowl@yandex.ru

For citation: Kabysh S.S., Prokopenko S.V., Golikova-Chereshkevich A.V., Nikolaeva L.V., Platunova I.M. Cognitive functions in acute ischemic stroke period. Doctor.Ru. 2023;22(6):67– 71. (in Russian). DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-6-67-71



## Введение

Инсульт является второй по распространенности причиной смерти в мире. Ежегодно в РФ регистрируется 450 тысяч случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) с летальностью 35 %, инвалидизацией 80 % [1–4]. У 53,4 % выживших пациентов после перенесенного ОНМК возникают постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) как один из факторов развития заболеваний и смерти после инсульта [2, 4–7].

Различают несколько причин формирования ПИКН. Одной из них является поражение «стратегически важных» зон головного мозга, играющих значимую роль в поддержании нормального состояния когнитивных функций. К таким зонам относят медиальные отделы височных долей, префронтальную кору, зрительный бугор, образования лимбической системы, базальные ядра [8]. Вторая возможная причина развития когнитивной дисфункции – поражение белого вещества головного мозга, развитие лейкоэнцефалопатии смешанного (сосудистого, дисметаболического, токсического) генеза; третья причина – декомпенсация уже существующих нейродегенеративных процессов у пациента; четвертая – множественные очаги поражения белого и серого вещества головного мозга [4, 9, 10]. Помимо этого, к прогрессированию нарушений могут приводить сосудистые факторы риска, такие как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, выраженный атеросклероз сонных артерий на стороне очага поражения. Влияют также социально-демографические факторы: пожилой возраст, отсутствие трудовой деятельности [11–13].

Изучение ПИКН в настоящее время по-прежнему актуально [13–15]. В частности, необходим скрининг когнитивных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом при помощи нейропсихологических шкал [2].

**Цель исследования:** оценить

динамику когнитивных нарушений у пациентов в остром периоде ишемического инсульта на этапе от поступления в стационар до момента выписки для последующей реабилитации.

## Материалы и методы

Работа проведена на базе Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона в форме открытого рандомизированного проспективного исследования. Все испытуемые подписывали добровольное информированное согласие на участие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 93/2019).

Критерии включения в исследование: диагноз полушарного ишемического инсульта, подтвержденный данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга; острый период заболевания; ясное сознание; возраст от 30 до 75 лет.

Критерии исключения: повторный инсульт; геморрагический инсульт; соматические заболевания в стадии декомпенсации; эпилептические припадки в период нахождения в стационаре или наличие эпилепсии в анамнезе; афазия средней или тяжелой степени; нарушение слуха и (или) зрения.

В группу наблюдения вошли 26 пациентов с ишемическим инсультом в бассейнах правой либо левой средней мозговой артерии (СМА). Диагноз ишемического инсульта был установлен на основании клинических данных, неврологического статуса и результатов нейровизуализации при помощи МСКТ головного мозга. Больных с латерализацией очага поражения в правой СМА было 53,8 % (n = 14), в левой – 46,2 % (n = 12). Пациенты с атеротромботическим вариантом инсульта составляли 50,0 % (n = 13), неуточненным – 30,8 % (n = 8), кардиоэмболическим –

11,5 % (n = 3) и лакунарным – 7,7 % (n = 2). Медиана возраста в группе – 65 лет.

Тестирование пациентов проводили дважды: на 2–3-и сутки после поступления в стационар и к выписке (на 8–10-е сутки). Для оценки когнитивной сферы в исследуемой группе применяли краткую шкалу оценки психического статуса (англ. Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальскую когнитивную шкалу (англ. Montreal Cognitive Assessment, MoCA), методику «Батарея тестов для оценки лобной дисфункции» (англ. Frontal Assessment Battery, FAB), тест «Рисование часов» (англ. Clock-Drawing Test, CDT). Эмоционально-волевую сферу оценивали по госпитальной шкале тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы IBM SPSS Statistics 19.0. Проверка количественных признаков на нормальность распределения выполнена с использованием критерия Шапиро – Уилка. В связи с непараметрическим характером данных количественные показатели представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Ввиду того что выборка являлась связанной, для ее анализа применяли критерий Вилкоксона. Динамику данных считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В таблице 1 представлены данные наблюдения за пациентами в остром периоде ишемического инсульта (на этапах поступления и выписки из стационара).

Как видно по этим данным, к выписке когнитивные функции у исследуемых пациентов улучшились. По тесту MMSE прирост составил 2 балла, по MoCA – 2 балла, по FAB – 1 балл, результаты оказались статистически значимыми ( $p = 0,004$ ,  $p < 0,001$  и  $p = 0,001$  соответственно). Анализ субшкал показал, что в тесте

Таблица 1. Динамика когнитивных функций у пациентов в остром периоде ишемического инсульта на стационарном этапе, Me [Q1; Q3], баллы

Шкалы	Пациенты с ишемическим инсультом		P*
	поступление в стационар	выписка из стационара	
MMSE	26 [24; 27]	28 [25; 29]	0,004
Ориентировка	10 [9; 10]	10 [10; 10]	0,07
Память	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,1
Внимание и счет	4 [3; 5]	5 [3; 5]	0,4
Воспроизведение слов	1,5 [1; 2]	2,5 [2; 3]	0,005
Речевые функции	7,5 [7; 9]	8 [8; 9]	0,04
MoCA	22 [19; 24]	24 [21; 27]	< 0,001
Зрительно-пространственные навыки	3 [3; 4]	4 [3; 5]	0,2
Называние	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,1
Память	2,5 [2; 3]	3 [2; 5]	0,01
Внимание	4 [4; 6]	6 [5; 6]	0,05
Речь	1 [1; 2]	2 [1; 2]	0,04
Абстракция	1 [1; 2]	2 [2; 2]	0,005
Ориентировка	6 [6; 6]	6 [6; 6]	0,07
FAB	13 [9; 15]	14 [10; 16]	0,001
Концептуализация	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,04
Беглость речи	2 [1; 3]	2,5 [1; 3]	0,2
Динамический праксис	2 [1; 2]	2 [2; 2]	0,09
Простая реакция выбора	2 [1; 2]	2 [2; 3]	0,008
Усложненная реакция выбора	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,2
Исследование хватательных рефлексов	2 [2; 3]	2,5 [2; 3]	0,5
CDT	9 [7; 10]	10 [8; 10]	0,1

\* Критерий Вилкоксона.

Примечание. CDT – тест «Рисование часов»; FAB – методика «Батарея тестов для оценки лобной дисфункции»; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса; MoCA – Монреальская когнитивная шкала.

Таблица 2. Динамика эмоционально-волевой сферы у пациентов в остром периоде ишемического инсульта на стационарном этапе, Me [Q1; Q3], баллы

Подшкалы HADS	Пациенты с ишемическим инсультом		P*
	поступление в стационар	выписка из стационара	
Тревога	4 [2; 6]	2,5 [2; 5]	0,002
Депрессия	3,5 [3; 7]	3 [2; 5]	0,1

\* Критерий Вилкоксона.

Примечание. HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии.

MMSE улучшения к выписке были достигнуты по показателям «Речевые функции» ( $p = 0,04$ ) и «Воспроизведение слов» ( $p = 0,005$ ). Рост суммарных баллов по MoCA произошел за счет субшкал «Речь» ( $p = 0,04$ ), «Память» ( $p = 0,01$ ) и «Абстракция» ( $p = 0,005$ ). Положительную динамику по FAB обусловило улучшение функции концептуализации ( $p = 0,04$ ) и простой реакции выбора ( $p = 0,008$ ).

Статистически значимые результаты по шкале CDT отсутствовали, но к выписке у пациентов была тенденция к улучшению показателей, в целом прирост составил 1 балл.

При оценке эмоционально-волевой сферы по шкале HADS состояний тревоги и депрессии, которые могли бы вторично изменить результаты нейропсихологического тестирования, у исследуемых пациентов обнаружено не было (медиана при поступлении и выписке из стационара составила менее 8 баллов) (табл. 2)

### Обсуждение

В нашем исследовании у пациентов с перенесенным полушарным ишемическим инсультом была выявлена когнитивная дисфункция. Изменения соответствовали легким либо умеренным расстройствам.

Анализ динамики в состоянии больных в остром периоде инсульта при нахождении их в стационаре показал, что к 8–10-му койко-дню когнитивный статус таких пациентов меняется: отмечена статистически значимая динамика суммарных баллов по нейропсихологическим тестам MMSE, MoCA, FAB, а также тенденция к увеличению суммарного балла по CDT без активного реабилитационного вмешательства. Изменения в когнитивной сфере к 8–10-му дню пребывания в стационаре, вероятно, обусловлены компенсаторными механизмами, нейропластичностью, уменьшением общемозговой симптоматики, действием нейрометаболических препаратов. Полученные нами данные

подтверждают работы коллег.

В исследовании А.А. Козелкина и соавт. (2014) в 1–3-и сутки заболевания когнитивный дефицит был наиболее выражен [16]. В исследовании С.В. Прокопенко и соавт. (2012) раннее (на 2–5-е сутки ишемического инсульта) использование компьютерных стимулирующих программ для восстановления когнитивных функций в основной группе не имело явных преимуществ перед стандартным лекарственным лечением в группе контроля: восстановление функций произошло в обеих группах [17].

### Заключение

В остром периоде инсульта к 8–10-му дню регистрируется уменьшение выраженности когнитивных нарушений, что, вероятно,

связано с компенсаторными механизмами, нейропластичностью, уменьшением отека паренхимы головного мозга, действием нейрометаболических препаратов.

Планируется продолжение исследования с целью оценки когнитивного статуса пациентов на втором этапе реабилитации.

### Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Кабыш С.С. – сбор материала, статистический анализ, написание и оформление статьи; Прокопенко С.В. – разработка концепции исследования, утверждение рукописи для публикации; Голикова-Черешкевич А.В. – сбор материала; Нико-

лаева Л.В. – статистический анализ; Платунова И.М. – написание и оформление статьи.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

### Этическое утверждение

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов.

Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 93 / 2019).

### Список литературы:

1. Антипенко Е.А., Ерохина М.Н., Фаткина Д.А. Когнитивные и эмоциональные нарушения после инсульта: возможности медикаментозной коррекции. Нервные болезни. 2020;4:58–62. Antipenko E.A., Erokhina M.N., Fatkina D.A. Post-stroke cognitive and emotional impairment: therapeutic management options. Nervous Diseases. 2020;4:58–62. (in Russian). DOI:10.24412/2226-0757-2020-12246
2. Zhao Q., Wang X., Wang T., Dmytriw A.A. et al. Cognitive rehabilitation interventions after stroke: protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Syst. Rev. 2021;10(1):66. DOI:10.1186/s13643-021-01607-7
3. Ключихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. Распространенность повторных инсультов в разных возрастных группах. Сибирское медицинское обозрение. 2020;6(126): 51–6. Klochihina O.A., Shprakh V.V., Stakhovskaya L.V., Polunina E.A. Prevalence of recurrent stroke in different age groups. Siberian Medical Review. 2020;6(126):51– 6. (in Russian). DOI:10.20333/2500136-2020-6-51-56
4. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Салимханова Ю.Р. Когнитивные нарушения после инсульта: особенности и закономерности развития. Вестник Российской Военно - медицинской академии. 2020; прил. 3(71):32–4. Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Salimkhanova Yu.R. Cognitive impairment after stroke: features and sequences of development. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2020; suppl. 3(71):32–4. (in Russian). DOI:10.32863/1682-7392-2020-3-71-32-34
5. Rost N.S., Brodtmann A., Pase M.P., van Veluw S.J. et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia. Circ. Res. 2022;130(8):1252–71. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.122.319951
6. Gaynor E., Rohde D., Large M., Mellon L. et al. Cognitive impairment, vulnerability, and mortality post ischemic stroke: A five-year follow-up of the Action on Secondary Prevention Interventions and Rehabilitation in Stroke (ASPIRE-S) Cohort. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2018;27(9):2466–73. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.002
7. Сереброва Е.В. Влияние синдрома апноэ сна на когнитивные функции у пациентов с инфарктом мозга. Сибирское медицинское обозрение. 2022;3:34–9. Serebrova E.V. The influence of sleep apnoea syndrome on cognitive functions in patients with cerebral infarction. Siberian Medical Review. 2022;3:34–9. (in Russian). DOI:10.20333/25000136-2022-3-34-39
8. Емелин А.Ю., Колмакова К.А., Кашин А.В., Костина Е.В. Сосудистая деменция как вариант быстро прогрессирующей деменции. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021;40(S4):32–6. Emelin A.Yu., Kolmakova K.A., Kashin A.V., Kostina E.V. Vascular dementia as variant of rapidly progressive dementia. Russian Military Medical Academy Reports. 2021;40(S4):32–6. (in Russian).
9. Парфенов В.А. Когнитивные нарушения после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):22–7. Parfenov V.A. Poststroke cognitive impairment. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):22–7. (in Russian). DOI:10.14412/2074-2711-2019-4-22-27
10. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации. Артериальная гипертензия. 2019;25(2):122–33. Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu., Yanishevskiy S.N. Arterial hypertension and Alzheimer's disease. Prologue to neurodegeneration. Arterial Hypertension. 2019;25(2):122–33. (in Russian). DOI:10.18705/1607-419X-2019-25-2-122-133
11. Остапчук Е.С., Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Формирование и динамика когнитивных нарушений острого периода инсульта у представителей разного возраста. Успехи геронтологии. 2017;30(6):893–900. Ostapchuk Ye.S., Myakotnykh



- V.S., Borovkova T.A. The formation and dynamics of cognitive disorders in acute period of stroke in representatives different ages. *Advances in Gerontology*. 2017;30(6):893–900. (in Russian).
12. Barba R., Martínez – Espinosa S., Rodríguez-García E., Pondal M. et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. 2000;31(7):1494–501. DOI:10.1161/01.str.31.7.1494
  13. Verdelho A., Wardlaw J., Pavlovic A., Pantoni L. et al. Cognitive impairment in patients with cerebrovascular disease: A white paper from the links between stroke ESO Dementia Committee. *Eur. Stroke J*. 2021;6(1):5–17. DOI:10.1177/23969873211000258
  14. Drozdowska B.A., McGill K., McKay M., Bartlam R. et al. Prognostic rules for predicting cognitive syndromes following stroke: A systematic review. *Eur. Stroke J*. 2021;6(1):18–27. DOI:10.1177/2396987321997045
  15. Kuźma E., Lourida I., Moore S.F., Levine D.A. et al. Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2018;14(11):1416–26. DOI:10.1016/j.jalz.2018.06.3061
  16. Козелкин А.А., Кузнецов А.А., Новикова Л.В. Особенности и динамика когнитивных нарушений у больных первичным и повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом. *Запорожский медицинский журнал*. 2014;4(85):56–9. Kozelkin A.A., Kuznetsov A.A., Novikova L.V. Characteristics and dynamics of cognitive impairment in patients with primary and recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke. *Zaporozhye Medical Journal*. 2014;4(85):56–9 (in Russian).
  17. Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Левин О.С., Корягина Т.Д. и др. Когнитивные нарушения и их коррекция в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2012;112(8–2):35–9. Prokopenko S.V., Mozheyko Ye.YU., Levin O.S., Koryagina T.D. et al. Cognitive disorders and its correction in the acute period of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(8 – 2):35–9. (in Russian).

Об авторах

Кабыш Сергей Сергеевич/Kabysh, S.S. – аспирант кафедры нервных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, врач-невролог отделения неврологии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона». 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN:5926-3024. <https://orcid.org/0000-0002-9029-4553>. E-mail: sergioowl@yandex.ru

Прокопенко Семен Владимирович/Prokopenko, S.V. – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, руководитель Центра нейрореабилитации ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN:1279-7072. <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>. E-mail: s.v.proc.58@mail.ru

Голикова-Черешкевич Александра Валериевна/Golikova-Chereshkevich, A.V. – клинический психолог КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона». 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12. <https://orcid.org/0000-0002-4748-7907>. E-mail: 89658908573@mail.ru

Николаева Людмила Викторовна/Nikolaeva, L.V. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN:8620-8695. <https://orcid.org/0000-0002-2560-253x>. E-mail: nikola4310@mail.ru

Платунова Ирина Михайловна/Platunova, I.M. – врач-невролог КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона». 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12. eLIBRARY.RU SPIN:9023-9884. <https://orcid.org/0000-0002-8012-6564>. E-mail: platunova\_irina@mail.ru

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», 2023;22(6):67–71

# Принципы коррекции хронической ишемии мозга у больных с коморбидной патологией



Б.А. Айнабекова  
НАО «Медицинский университет Астана»

**Хроническая ишемия мозга (ХИМ), возникающая вследствие сосудистого поражения мелких сосудов головного мозга, является широко распространенным заболеванием, которое на ранних этапах часто носит скрытое течение ввиду отсутствия специфических симптомов, из-за чего часто диагностируется уже на поздних стадиях [1]. Длительный «скрытый» клинический период объясняется медленно прогрессирующим поражением головного мозга, вызванным хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Наличие или отсутствие клинических проявлений зависит от выраженности сосудистых изменений, преморбидного интеллектуального уровня пациента и степени церебральной атрофии [2].**

У пациентов на фоне церебральной гипоперфузии, вызванной хронической недостаточностью мозгового кровообращения, возникают когнитивные и психоэмоциональные расстройства, и в большинстве случаев к церебральной гипоперфузии приводит сочетанная (коморбидная) сосудистая патология [1, 3].

Так как в основе ХИМ лежит патология сосудов небольшого калибра, ее важнейшими этиологическими факторами являются классические виды микроангиопатии, которые развиваются вследствие артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета и их сочетания [2]. Так, повышение заболеваемости АГ, ИБС и сахарным диабетом приводит к усилению роста не только таких осложнений, как инсульт, инфаркт, ретинопатия, нефропатия, но и к увеличению числа больных, страдающих ХИМ. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения, возникающая при этих наиболее значимых для развития сосудистой патологии заболеваниях, может значительно, а иногда и практически полностью нарушать социальные взаимоотношения пациента в семье и в обществе [4, 5].

Клинически ХИМ проявляется комплексом когнитивных,

эмоциональных и двигательных нарушений. В начальной стадии ХИМ преобладают признаки астении (быстрая утомляемость, легкая забывчивость, головные боли, головокружение, шум в голове, неустойчивость при ходьбе, нарушения сна), которые зачастую объясняются пациентами как признаки усталости, и не служат поводом обращения за медицинской помощью. В дальнейшем, заболевание прогрессирует в виде нарастания имеющихся симптомов и появления новых, таких как нарушение способности планировать и контролировать свои действия, депрессия, выраженные нарушения памяти, речевые расстройства, грубые нарушения ходьбы и равновесия, что приводит к снижению способности к самообслуживанию [6–10]. Развитие комплекса когнитивных и психоэмоциональных нарушений неуклонно снижает качество жизни больных [3].

Наиболее важным патогенетическим фактором развития ХИМ среди сочетанных сосудистых заболеваний является АГ.

Так, метаанализ обсервационных исследований, включающий данные 135 проспективных когортных исследований с участием более 2 миллионов человек, показал значительную связь АГ в среднем возрасте (относительный риск

(ОР) 1,20; доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,35), повышенного систолического артериального давления (ОР 1,54; ДИ 1,25–1,89) и диастолического артериального давления (ОР 1,50; ДИ 1,04–2,16) с риском развития деменции. Среди участников в более позднем возрасте отмечен риск прогрессирования когнитивных расстройств от умеренных до деменции (ОР 1,41; ДИ 1,00–1,99) при систолическом артериальном давлении более 180 мм рт. ст. (ОР 1,45; ДИ 1,03–2,06) [11].

Учитывая малосимптомность начальных стадий ХИМ, важное значение в ее диагностике принадлежит нейровизуализации. Одним из наиболее распространенных проявлений сосудистых нарушений головного мозга у больных с АГ при нейровизуализации, является гиперинтенсивность белого вещества (лейкоареоз, сосудистая лейкоэнцефалопатия), которая включает в себя изменения в перивентрикулярных структурах. Наличие данной патологии увеличивает риск развития деменции в 2 раза [12], риск развития умеренных когнитивных нарушений также связан с наличием очагов гиперинтенсивности [13]. Доказано, что степень гиперинтенсивности белого вещества коррелирует с проявлениями когнитивного дефицита,

например, нарушениями управляющей функции в повседневной жизни (планирование дел, ведение финансов и т. п.) [14]. Повышенное артериальное давление приводит к атрофии головного мозга и увеличению количества невральных бляшек в неокортексе и гиппокампе, а также нейрофибриллярных клубков в исследованиях аутопсии [15, 16]. Другие патогенетические механизмы включают окислительный стресс с повреждением микрососудов и воспалением.

Значительный вклад в развитие когнитивных нарушений у больных с наличием коморбидных сосудистых заболеваний вносит ИБС. Развитие сердечной недостаточности у больных с ИБС – это отдельный независимый фактор риска развития деменции, увеличивающий такую вероятность на 28%. Также хроническая ИБС является одним из факторов риска развития фибрилляции предсердий, которая, в свою очередь, значительно повышает риск когнитивных расстройств [17]. В метаанализе 43 когортных исследований, фибрилляция предсердий была связана с увеличением относительных шансов когнитивных нарушений или деменции на 50% (отношение шансов (ОШ) 1,5; ДИ 1,4–1,8).

Среди коморбидных заболеваний в развитии ХИМ немаловажное значение играет сахарный диабет. Так, уровень глюкозы натощак (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,10–1,46) и высокие показатели резистентности к инсулину (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,05–1,68) связаны с увеличением числа лакун в головном мозге. У людей с сахарным диабетом 2 типа в 1,5 раза повышен риск развития деменции, а высокий уровень гликированного гемоглобина HbA1c, повышение и/или вариабельность уровня глюкозы отрицательно влияют на когнитивный статус [18]. Также необходимо отметить, что сахарный диабет 2 типа связан с большей выраженностью депрессивных симптомов [14, 19].

Среди частых сопутствующих заболеваний у больных с комор-

бидными сосудистыми заболеваниями можно отметить и развитие почечных осложнений, которые усугубляют имеющуюся ХИМ. Так, распространенность когнитивных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек колеблется от 10 до 40% [20, 21]. Самая высокая частота встречаемости когнитивных расстройств отмечается у больных, получающих гемодиализ. Около половины этих пациентов имеют умеренные или тяжелые когнитивные нарушения [22]. Как сниженная расчетная скорость клубочковой фильтрации, так и альбуминурия являются независимыми факторами риска развития когнитивных нарушений и деменции [23]. Связь альбуминурии и когнитивных нарушений в значительной степени опосредована общим механизмом повреждения эндотелия сосудов. Хроническая уремия приводит к потере целостности гематоэнцефалического барьера, что усугубляет ишемию мелких сосудов головного мозга [24].

Базисная терапия сосудистых коморбидных состояний включает в себя коррекцию основного заболевания: гипотензивную терапию, коррекцию дислипидемии, гипергликемии и при необходимости назначение дезагрегантов [25–27]. Эффективная терапия когнитивных нарушений при коморбидных сосудистых заболеваниях с ХИМ возможна только при адекватной терапии имеющихся факторов риска ишемии мозга [28, 29]. Данное утверждение подтвердили результаты некоторых рандомизированных исследований. Так, в исследованиях INFINITY [30] (n = 199) и SPRINT-Mind [31, 32] (n = 670) снижение артериального давления было связано с меньшим процентным изменением объема гиперинтенсивности белого вещества, а в исследовании SPRINT-Mind – также и с большим уменьшением объема мозга, основанным на сравнении изображений головного мозга с помощью МРТ в исходном состоянии и в последующем.

Помимо базовой терапии вызывает огромный интерес поиск

препаратов, обладающих антиоксидантным, антигипоксикантным и мембранопротекторным действиями, абсолютно необходимыми при лечении ХИМ. Одним из таких препаратов является Мексидол.

Мексидол (этилметилгидросипиридина сукцинат) – оригинальный препарат, обладающий мультимодальным механизмом действия и широким спектром фармакологических эффектов [33]. Основные эффекты Мексидола – антиоксидантный, антигипоксикантный и мембранопротекторный, а также уменьшение глутаматной эксайтотоксичности [33–37]. При изучении влияния Мексидола на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ХИМ и хронической сердечной недостаточностью было показано, что Мексидол по сравнению с базовой терапией к 13-й неделе лечения сдерживал нарастание уровня гомоцистеина (данный показатель повышался в 11,2 раза меньше, чем в группе базовой терапии), что может свидетельствовать о способности Мексидола предотвращать развитие повреждения эндотелия, вызванное гомоцистеином [36], благодаря сочетанию антиоксидантного, антигипоксикантного и мембранопротекторного действий. Также Мексидол оказывает ноотропный, антиамнестический, анксиолитический и другие эффекты [33, 37]. Вышеуказанные терапевтические возможности Мексидола при острой и хронической цереброваскулярной патологии показаны и доказаны в ряде работ по результатам многих клинических исследований [38–41]. В данных исследованиях показано, что Мексидол имеет ряд преимуществ, а именно: сочетание вышеуказанного терапевтического эффекта с высоким профилем безопасности при отсутствии седативного, миорелаксирующего и стимулирующего действий [33, 37, 38]. Проведенные исследования схем терапии с Мексидолом 125 мг и Мексидолом ФОРТЕ 250 (250 мг) после курса парентерального введения Мексидола показали дозозависимость эффекта, что имеет



важное значение для коррекции метаболизма энергетического обмена у пациентов с церебральной сосудистой патологией с различной степенью клинических проявлений, особенно у больных ХИМ. Антигипоксантами, антиоксидантами и мембранопротекторными эффектами лежат в основе противоишемического действия Мексидола. Необходимо отметить, что противоишемическое действие препарата Мексидол в предупреждении прогрессирования заболевания у пациентов с ХИМ является практически важным и значимым [42].

Вышеуказанные эффекты Мексидола были подтверждены результатами проведенного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (исследование МЕМО). Исследование было проведено в 15 клинических центрах, расположенных на территории Российской Федерации и Республики Узбекистан. В исследовании участвовали 318 пациентов в возрасте от 40 до 90 лет. Результаты проведенного исследования убедительно свидетельствуют о высокой клинической эффективности длительной последовательной терапии препаратами Мексидол (инъекции) и Мексидол ФОРТЕ 250 (таблетки) у пациентов с ХИМ и о безопасности, сопоставимой с плацебо. В ходе исследования была доказана превосходящая эффективность терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 по сравнению с плацебо [43].

Статистически достоверные различия между группами по шкале MoCA, шкале тревоги Бека, шкале равновесия и ходьбы Тинетти, шкале CGI определялись уже со 2-й недели терапии (завершение парентерального введения). Статистически достоверные различия между группами по тесту замены цифровых символов, опроснику SF-36 (психологический компонент здоровья) и шкале MFI-20 выявлялись с 4-й недели лечения (парентеральная фаза и месяц пе-

роральной терапии). Статистически достоверные различия между группами по опроснику Вейна отмечены по завершении терапии. Положительная динамика на фоне длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 носила нарастающий характер при оценке по всем указанным шкалам, тесту и опросникам [43].

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 балла 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 балла по опроснику SF-36 (+1,00 балл в группе Плацебо);
- высочайший профиль безопасности длительной последовательной терапии (сравнимый с Плацебо).

Следовательно, терапия Мексидолом приводила к значимому регрессу выраженности таких важных проявлений ХИМ, как когнитивные, эмоциональные, вегетативные и двигательные нарушения. Одновременный значимый регресс всех основных клиниче-

ских проявлений ХИМ является важным аргументом в пользу того, что терапия Мексидолом оказывает влияние на патогенетические основы хронического сосудистого поражения головного мозга, не ограничиваясь симптоматическим улучшением. Патогенетическое действие Мексидола тесно связано с его антигипоксантами активностью, которая реализуется благодаря наличию янтарной кислоты в его молекуле. Сукцинат (соль янтарной кислоты) в условиях гипоксии поддерживает активность сукцинатоксидазного звена дыхательной цепи митохондрий, что и является проявлением антигипоксантами действия препарата Мексидол [36].

Таким образом, представленный обзор клинических исследований демонстрирует высокую эффективность и безопасность применения препарата Мексидол в составе комплексной терапии и реабилитации больных с сосудистой коморбидностью.

Доказанная высокая степень клинической эффективности и безопасности препарата Мексидол, а также мультимодальный механизм действия и многообразие фармакологических эффектов, таких как антиоксидантный, антигипоксантами, нейропротекторный, мембранопротекторный, ноотропный, антиамнестический и анксиолитический, позволяют рекомендовать Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 в качестве нейропротекции для улучшения качества жизни и предотвращения полипрагмазии у пациентов с ХИМ и коморбидной патологией, по схеме длительной последовательной терапии: Мексидол инъекционно по 500 мг в/в или в/м, в течение 14 дней, с последующим переходом на таблетки Мексидол ФОРТЕ 250, по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение двух месяцев. Данная схема рассматривается как наиболее эффективная для патогенетической коррекции когнитивных, эмоциональных, вегетативных и двигательных нарушений у пациентов с ХИМ, в том числе с коморбидностью.

Список литературы

1. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Алгоритмы и схемы терапии заболеваний, часто встречающихся в клинической практике. – М.: Медицинская книга; 2012.
2. Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. РМЖ. 2021;5:45-49.
3. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В. и др. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика, 2012;11(6):50–55.
4. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: надежды и реальность. Здравоохранение, 2012;(9):60–67.
5. Шальнова С.А., Конради А.О., Бойцов С.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский Кардиологический Журнал, 2012;(5):6–11.
6. Скворцова В.И., Иванова Г.Е., Киспаева Т.Т. Отсроченный эффект ранней когнитивной реабилитации в остром периоде церебрального инсульта. Клиническая Фармакология и Терапия, 2012;(4):44– 48).
7. Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология церебрального инсульта в РФ. Материалы всероссийской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения». 18–20 мая 2011. Иркутск; 2011:7–15.
8. Парфенов В.А., Чердак М.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Неврологический Журнал, 2011;(6):37–44.
9. Путилина М.В. Астенические синдромы при хронической ишемии мозга и их коррекция. Consilium medicum, 2010;(9):48–51.
10. Сулина З.А., Румянцева С.А., Скоромец А.А. и др. Комплексная энергокоррекция хронической ишемии мозга. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова, 2011;3(111):25–30).
11. Canavan M, O'Donnell MJ. Hypertension and Cognitive Impairment: A Review of Mechanisms and Key Concepts. *Frontiers in Neurology*. (2022) 13:821135. DOI: 10.3389/fneur.2022.821135.
12. Georgakakis MK, Duering M, Wardlaw JM, Dichgans M, WMH. and longterm outcomes in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. (2019) 92:e1298–308. doi: 10.1212/WNL.0000000000007142
13. Alber J, Alladi S, Bae H-J, Barton DA, Beckett LA, Bell JM, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): knowledge gaps and opportunities. *Alzheimers Dement*. (2019) 5:107–17. doi: 10.1016/j.trci.2019.02.001
14. Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, Melkas S, Nieminen T, Brander A, et al. Global burden of small vessel disease-related brain changes on MRI predicts cognitive and functional decline. *Stroke*. (2020) 51:170– 8. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026170
15. Shah NS, Vidal J-S, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, Tilley C, et al. Midlife blood pressure, plasma  $\beta$ -amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. (2012) 59:780– 6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178962
16. Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging*. (2000) 21:57–62. doi: 10.1016/S0197-4580(00)00106-8
17. Papanastasiou CA, Theochari CA, Zareifopoulos N, Arfaras-Melainis A, Giannakoulas G, Karamitsos TD, et al. Atrial fibrillation is associated with cognitive impairment, all-cause dementia, vascular dementia, and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. (2021) 36:3122–35. doi: 10.1007/s11606-021-06954-8
18. Forette F, Seux M, Staessen JA. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: New evidence from the systolic hypertension in europe (syst-eur) study. *Arch Intern Med*. (2002) 162:2046–52. doi: 10.1001/archinte.162.18.2046
19. Zanchetti A, Elmfeldt D. Findings and implications of the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - a review. *Blood Pressure*. (2006) 15:71–9. doi: 10.1080/08037050600771583
20. Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, Lou KV, Sorensen EP, Giang LM, et al. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology*. (2013) 80:471. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0f7f
21. Yaffe K, Ackerson L, Tamura MK, Le Blanc P, Kusek JW, Sehgal AR, et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc*. (2010) 58:338–45. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x
22. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology*. (2006) 67:216. doi: 10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40
23. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis*. (2008) 52:227–34. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.05.004
24. Assem M, Lando M, Grissi M, Kamel S, Massy ZA, Chillon J-M, et al. The impact of uremic toxins on cerebrovascular and cognitive disorders. *Toxins*. (2018) 10:303. doi: 10.3390/toxins10070303
25. Яхно Н.Н., Захаров В. В., Страчунская Е. Я. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (по данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЭ»). *Неврологический журнал*. 2012;4:34-37.
26. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). М.: АСТ; 2018.
27. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):39-45.
28. Шукин И.А., Лебедева А.В., Бурд С.Г., и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):85-94.

29. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(11):21-26.
30. White WB, Wakefield DB, Moscufo N, Guttmann CRG, Kaplan RF, Bohannon RW, et al. Effects of intensive versus standard ambulatory blood pressure control on cerebrovascular outcomes in older people (INFINITY). *Circulation*. (2019) 140:1626–1635. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041603
31. Nasrallah IM, Gaussoin SA, Pomponio R, Dolui S, Erus G, Wright CB, et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with magnetic resonance imaging biomarkers of Alzheimer Disease: secondary analysis of the SPRINT MIND randomized trial. *JAMA Neurol*. (2021) 78:568–577. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0178
32. Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, Chelune G, Cheung AK, Cleveland ML, et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions. *JAMA*. (2019) 322:524–534. doi: 10.1001/jama.2019.10551
33. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(12):86-90.
34. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы Мексидола. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):46-54.
35. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В. и соавт. Изучение нейропротективного действия Мексидола на клеточной модели глутаматного стресса. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(12):71-77.
36. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах Мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(12-2):87-93.
37. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Сравнительный хемореактомный анализ Мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017;117(1-2):75-83.
38. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения этилметилгидрокси-пиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(6):119-124.
39. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение Инсульт. 2006;118(18):47-54.
40. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3-2):55-65.
41. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(9):39-45.
42. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Танеева Е.В., Первунинская М.А., Щепанкевич М.С. Эффективность и безопасность терапии лекарственными препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021, т. 121, №10, с. 32-37.
43. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Щепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол Форте 250 (исследование МЕМО). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021, т. 121, №11, с. 7-16



# ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

# Мексидол® ФОРТЕ 250

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және фармацевтикалық  
бақылау комитеті» РММ төрағасының  
«28» тамыз 2024 ж.  
№N066602 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

## 1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Мексидол ФОРТЕ 250, 250 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

## 2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

### 2.1 Жалпы сипаттамасы

Этилметилгидроксипиридин сукцинаты

### 2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат - этилметилгидроксипиридин сукцинаты, 250,00 мг.

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар - лактоза моногидраты

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1. тармағынан қараңыз.

## 3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Дөңгелек екі жағы дөңес, ашық қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар. Көлденең қимадағы ядросы ақ дерлік түсті.

## 4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

### 4.1 Қолданылуы

Дәрілік препарат ересектерде емдік және профилактикалық мақсатта қолданылады

- ми қан айналымының жедел бұзылуының салдары, оның ішінде өтпелі ишемиялық шабуылдардан кейін, субкомпенсациялық фазада профилактикалық курс ретінде
- бассүйек-мидың жеңіл жарақатында, бассүйек-ми жарақатының салдарында
- шығу тегі әр түрлі (дисциркуляторлы, дисметаболизмдік, жарақаттан кейінгі, аралас болатын) энцефалопатияда
- вегетативтік дистония синдромында
- шығу тегі атеросклероздық жеңіл когнитивті бұзылыстарда
- невроздық және невроз тәрізді жағдайдағы үрейлі бұзылыстарда
- ишемиялық жүрек ауруында кешенді ем құрамында
- невроз тәрізді және вегетативті-қантамырлық бұзылыстар, абстиненциядан кейінгі бұзылыстар басым болатын алкоголизм кезінде абстиненция синдромын басуда
- психозға қарсы дәрілермен жедел уланудан кейінгі жағдайларда
- астениялық жағдайларда, сондай-ақ экстремальді факторлар мен жүктемелердің әсерінен соматикалық аурулар дамуының профилактикасы үшін
- экстремальді (стресстік) факторлар әсер етуінде

### 4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

#### Дозалау режимі

250 мг-ден тәулігіне 3 рет, ішке. Ең жоғары бір реттік доза - 250 мг (1 таблетка), ең жоғары тәуліктік доза - 750 мг (3 таблетка).

Емдеу ұзақтығы - 2-6 апта.

Алкогольдік абстиненцияны басу үшін - 5-7 күн.

Жүректің ишемиялық ауруы бар пациенттерде емдеу курсының ұзақтығы кемінде 1,5-2 ай.

Қайталау курстарын (дәрігердің ұсынымы бойынша) мүмкіндігінше көктем-күз мезгілінде жүргізген дұрыс.

#### Пациенттердің ерекше топтары

##### Балалар

18 жасқа дейінгі пациенттерге Мексидол ФОРТЕ 250 препаратын қабылдауға болмайды.

##### Егде жастағы пациенттер

Егде пациенттер үшін дозаны түзету қажет емес.

##### Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауырдың жедел жеткіліксіздігі бар пациенттерге Мексидол ФОРТЕ 250 препаратын қабылдауға болмайды.

##### Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйректің жедел жеткіліксіздігі бар пациенттерге Мексидол ФОРТЕ 250 препаратын қабылдауға болмайды.

#### Қолдану тәсілі

Ішке қабылдауға.

### 4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа немесе 6.1 бөлімде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- бауыр және/немесе бүйрек функциясының жедел бұзылулары
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер (препараттың әсерінің зерделенуі жеткіліксіздігіне байланысты)
- жүктілік, бала емізу (препараттың әсерінің зерделенуі жеткіліксіздігіне байланысты)
- лактоза жақпаушылығы, лактаза тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы

### 4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Сирек кездесетін тұқым қуалайтын фруктозаға жақпаушылығы, галактозаға төзбеушілік, галактоземия немесе глюкоза-галактозаның мальабсорбциясы бар пациенттерге бұл препаратты қабылдауға болмайды.

### 4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Мексидол ФОРТЕ 250 соматикалық ауруларды емдеу үшін пайдаланылатын барлық препараттармен үйлеседі. Бензодиазепиндік препараттардың, антидепрессанттардың, анксиолитиктердің, эпилепсияға қарсы дәрілердің (карбамазепиннің) және паркинсон ауруына қарсы дәрілердің (леводопа), нитраттардың әсерін күшейтеді. Этанолдың уытты әсерін азайтады.

### 4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

#### Жүктілік

Жүкті әйелдерде этилметилгидроксипиридин сукцинатын қолдану туралы деректер жоқ. Жануарлардағы репродуктивті уыттылықты зерттеулер тікелей немесе зиянды әсерінің болуын айғақтамаған.

Мексидол ФОРТЕ 250 препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

#### Лактация кезеңі

Этилметилгидроксипиридин сукцинатының (метаболиттердің) бала емізетін әйелдің емшек сүтіне енуі туралы мәліметтер жоқ. Мексидол ФОРТЕ 250 препаратын бала емізу кезеңінде қабылдауға болмайды.

#### Фертильділік

Жануарларға репродуктивті уыттылықты зерттеулер репродуктивті уыттылықтың бар екенін айғақтамаған.

### 4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Препаратты қабылдау кезеңінде психофизикалық реакциялардың (көлік құралдарын, механизмдерді басқару және т.с.с.) жылдамдығын талап ететін жұмыста сақ болу керек.

### 4.8 Жағымсыз реакциялар

Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ( $\geq 1/1000$ -нан  $< 1/100$ -ге дейін), сирек ( $\geq 1/10000$ -нан  $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

#### Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар:

өте сирек – ангионевроздық ісіну, есекжем.

#### Психикалық бұзылулар:

өте сирек - ұйқышылдық,

#### Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар:

өте сирек – бас ауыруы.

#### Асқазан-ішек бұзылыстары:

өте сирек – ауыздың құрғауы; жүрек айнуы; эпигастрий аймағындағы ауыру, ашыту және жайсыздық қыжыл; метеоризм; диарея.

#### Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар:

өте сирек – бөртпе, қышыну, гиперемия.

#### Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ, РМК <http://www.ndda.kz>

### 4.9 Артық дозалану

Симптомдары: ұйқышылдық, ұйқысыздық,

Емі: уыттылығы төмен болуына байланысты артық дозалану ықтималдығы аз. Әдетте емдеу талап етілмейді, симптомдары тәулік ішінде өздігінен жойылады. Айқын көріністерде демеуші және симптоматикалық емдеу жүргізіледі.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

### 5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

**Фармакотерапиялық тобы:** Жүйке жүйесі ауруларын емдеуге арналған басқа да препараттар.

АТХ коды N07XX

#### Әсер ету механизмі

Мексидол ФОРТЕ 250 әсер ету механизмі оның антиоксидантты, гипоксияға қарсы және жарғақша протекторлық әсеріне байланысты. Ол липидтердің асқын тотығуын тежеп, супероксиддисмутазаның белсенділігін арттырады, липид-ақуыз арақатынасын жақсартады,

жасуша жарғақшасының құрылымын және функциясын жақсартады. Препарат жарғақшаларды байланыстыратын ферменттердің (кальцийге тәуелді емес фосфодиэстеразаның, аденилатциклазаның, ацетилхолинэстеразаның), рецепторлық кешендердің (бензодиазепиндік, гамма-аминмай қышқылының (ГАМК), ацетилхолиндік) белсенділігін модульдейді, бұл олардың лигандармен байланысу қабілетін күшейтіп, бижарғақшалардың құрылымдық-функционалдық құрылуының сақталуына, нейромедиаторлардың тасымалдануына және синапстық берілістердің жақсаруына көмектеседі. Мексидол ФОРТЕ 250 мидағы дофамин мөлшерін жоғарылатады. Аэробтық гликолиздің компенсаторлы белсенділігін артуын туындатады және Кребс цикліндегі тотығу үрдістерін бәсеңдету дәрежесін азайтып, гипоксия орын алғанда аденозинтрифосфаттың (АТФ) және креатинфосфаттың мөлшерін көбейтеді, митохондрийлердің энергия синтездеу функциясын белсендендіреді.

#### *Фармакодинамикалық әсері*

Мексидол ФОРТЕ 250 бос радикалды үдерістердің тежегіші, жарғақшалық протектор, гипоксияға қарсы, стресс протективті, ноотропты, эпилепсияға қарсы және ангиолирикалық әсері бар. 3-оксипиридиндер класына жатады.

Патологиялық жағдайларда (гипоксия және ишемия, ми қан айналымының бұзылуы, этанол және психозға қарсы дәрілермен улану) әртүрлі зақымдайтын факторлардың әсеріне организмнің төзімділігін арттырады.

Коронарлық қан ағымының қатер шегіндегі төмендеуі жағдайында кардиомиоциттердің жарғақшаларының құрылымдық-функционалдық ұйымдастырылуын сақтауға ықпал етеді, жарғақшалық ферменттердің – фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза белсенділігін ынталандырады. Жедел ишемия кезінде дамиды аэробтық гликолизді белсендіруді қолдайды және гипоксия жағдайында митохондриялық тотығу-тотықсыздану процестерін қалпына келтіруге ықпал етеді, АТФ және креатинфосфат синтезін арттырады. Ишемияланған миокардтың морфологиялық құрылымы мен физиологиялық функцияларының тұтастығын қамтамасыз етеді. Миокард инфарктісінің клиникалық ағымын жақсартады, жүргізілетін емнің тиімділігін арттырады, аритмияның пайда болу жиілігін және жүрекшілік өткізгіштіктің бұзылуын төмендетеді. Ишемияланған миокардтағы метаболизм процестерін қалыпқа келтіреді, нитраттардың антиангиналық белсенділігін арттырады, қанның реологиялық қасиеттерін жақсартады, жедел коронарлық жеткіліксіздік кезінде реперфузиялық синдромның салдарын азайтады.

Жедел панкреатит кезінде ферменттік токсемияны және эндогенді уыттануды азайтады.

#### *Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі*

Мидың метаболизмі мен қанмен қамтылуын жақсартады, қанның микроциркуляциясы мен реологиялық қасиеттерін жақсартады, тромбоциттер агрегациясын азайтады. Гемолиздің даму ықтималдығын азайтып, қан жасушаларының жарғақшалық құрылымдарын (эритроциттер және тромбоциттер) тұрақтандырады. Гиполипидемиялық әсер етеді, жалпы холестерин мен тығыздығы төмен липопротеидтер мөлшерін азайтады. Стресске қарсы әсері стресстен кейінгі мінез-құлықты, соматовегетативті бұзылыстарды қалыпқа келтіруге, ұйқы-сергектік циклдерін, оқу және есте сақтаудың бұзылған үдерістерін орнына келтіруге, мидың әр түрлі құрылымдарындағы дистрофиялық және морфологиялық өзгерістерді төмендетуде байқалады.

Мексидол ФОРТЕ 250 абстиненциялық синдром кезінде айқын уыттылыққа қарсы әсерге ие. Ол жедел орын алған алкогольдік уыттану кезінде пайда болған неврологиялық және нейроуыттылық білінулерді жоюды, мінез-құлық, вегетативтік функцияның бұзылуын орнына келтіріп, сондай-ақ этанолды ұзақ уақыт пайдаланудан және оны тоқтаудан болған когнитивті бұзылуларды қайтаруға қабілетті. Препараттың ықпалынан транквилизациялаушы, нейролептикалық, депрессияға қарсы, ұйықтататын және құрысуға қарсы дәрілердің әсері күшейеді, бұл олардың дозасын төмендетуге және жағымсыз әсерін азайтуға мүмкіндік береді.

Мексидол ФОРТЕ 250 ишемияланған миокардтың функционалдық жағдайын жақсартады. Коронарлық жеткіліксіздік жағдайында ишемияланған миокардтың коллатералдық қанмен қамтылуын ұлғайтады, кардиомиоциттер бүтіндігінің сақталуына және олардың функционалдық белсенділігін ұстап тұруға ықпал етеді. Жүректің қайтымды дисфункциясы кезінде миокард жиырылғыштығын тиімді түрде қалпына келтіреді.

#### *Балалар*

Қатысы жоқ

### **5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

#### *Абсорбциясы*

Ішке қабылдағанда кезде жылдам сіңеді. 400-500 мг дозада ең жоғары концентрациясы ( $C_{max}$ ) 3,5-4,0 мкг/мл құрайды.

#### *Таралуы*

Ағзалар мен тіндерге жылдам таралады. Ішке қабылдағаннан кейін препараттың организмде орташа сақталу уақыты (MRT) - 4,9-5,2 сағат.

#### *Биотрансформациясы*

Бауырда глюкуронды конъюгациялау жолымен метаболизденеді.

5 метаболит сәйкестендірілген: 3-оксипиридин фосфаты – бауырда түзіледі, сілтілік фосфатазаның қатысуымен фосфор қышқылына және 3-оксипиридинге дейін ыдырайды; 2-ші метаболиті – фармакологиялық тұрғыдан белсенді, көп мөлшерде пайда болып және енгізілгеннен кейін несепте 1-2 тәулік ішінде анықталады; 3-шісі – несеппен көп мөлшерде шығарылады; 4-ші және 5-ші – глюкуронконъюгаттар.

#### *Элиминациясы*

Ішке қабылдағанда жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2}$ ) – 2,0-2,6 сағат. Негізінен метаболиттер түрінде және аздаған мөлшері өзгермеген түрде несеппен тез шығарылады. Препаратты қабылдағаннан кейін алғашқы 4 сағат ішінде барынша қарқынды түрде шығарылады. Өзгермеген препаратты және метаболиттерінің несеппен шығарылу көрсеткіштері жекелей өзгеріп отырады.

#### *Дозаға тәуелділігі (дозаға тәуелсіздігі)*

Деректері жоқ

#### *Фармакокинетикалық-фармакодинамикалық тәуелділігі*

Деректері жоқ

### **5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Көп рет енгізгенде фармакологиялық қауіпсіздігіне, уыттылығына стандартты зерттеулер нәтижелері бойынша алынған клиникаға дейінгі деректерде гендік уыттылығы, канцерогендік потенциалы және репродуктивті және онтогенетикалық уыттылығы, адам үшін ерекше зияны анықталмаған.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1. Қосымша заттар тізбесі**

Лактоза моногидраты

Повидон К-30

Магний стеараты

*Үлбірлі қабық:*

гипромеллоза

титанның қостотығы Е171

лактоза моногидраты

макрогол 4000

триацетин

темірдің қызыл тотығы бояғышы Е172

темірдің сары тотығы бояғышы Е172

### **6.2. Үйлесімсіздігі**

Қатысты емес

### **6.3 Жарамдылық мерзімі**

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Жарықтан қорғалған жерде, 25 °С -ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

Үлбірлі қабықпен қапталған 10 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада. 4 пішінді ұяшықты қаптамадан дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшада.

**6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан кейін немесе онымен жұмыс жасағаннан кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары**  
Утилизациялауға арнайы талаптар жоқ.

### **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

## **7. ТІРКЕУ КҮӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

«ФАРМАСОФТ «Ғылыми-өндірістік Компаниясы» Жауапкершілігі шектеулі қоғамы, Ресей, 115407,

Мәскеу қ., Судостроительная к-сі, 41 үй, 1 қабат, 12 орынжай тел./факс:+7 (495) 626-47-55, e-mail: pharsoft@pharsoft.ru

### **7.1. ТІРКЕУ КҮӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Қазақстан Республикасы

«Registrarius» ЖШС, Алматы қ., 050040, Бостандық ауданы, Байзақов к-сі 280, Almaty Towers БО, SmArt.Point Коворкинг Орталығы, 29 кеңсе. тел. +7 727 3131207, e-mail: info@registrarius.org

## **8. ТІРКЕУ КҮӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ҚР-ДЗ-5N°024588

## **9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕЛГЕНІ, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІ РАСТАЛҒАН) КҮНІ**

Бірінші тіркеу күні: 19 маусым 2020 ж

## **10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ**

УДК:616.89-008.454+616.127-005.8  
DOI:10.32471/umj.1680-3051.163.254169

## Исследование связей между ранними проявлениями депрессии или тревожности и риском дальнейшего развития ишемической болезни сердца: есть ли убедительные доказательства?



С.Д. Бабляк, В.А. Ломтик, Ю.А. Матвиенко, Н.В. Малярская  
Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого,  
г. Львов, Украина

Тревожность и депрессия относятся к распространенным заболеваниям в мире и в частности. Частота их существенно возросла за последние 2 года в связи с вооруженным вторжением РФ. Часто депрессивные и тревожные состояния отмечают изолированно, но иногда сочетаются с различной сердечно-сосудистой патологией. В статье представлен ответ на вопрос: «Существует ли четкая доказанная связь между расстройствами психоэмоционального состояния у лиц молодого возраста и возникновением серьезных кардиологических заболеваний через 3–4 десятилетия?». Проведен анализ длительного шведского исследования, осуществлявшего анкетирование 49 321 юноши в возрасте 18–20 лет перед их призывом на военную службу с последующим многолетним наблюдением на предмет выявления у них ишемической болезни сердца. Полученные результаты показали слабую и статистически несущественную корреляцию между ранними проявлениями депрессии у юношей и развитием серьезной сердечно-сосудистой патологии у мужчин зрелого возраста. В противоположность депрессии наличие тревожности сильно связано с будущим развитием ишемической болезни сердца в течение следующих 4 десятилетий. Относительный риск удаленной во время госпитализации по поводу ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда у юношей с симптомами депрессии составил 1,18 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,80–1,75) и 1,20 (95 % ДИ 0,75–1,90) соответственно. Для тревожности эти показатели составляли 2,44 (95 % ДИ 1,44–4,14) и 2,82 (95 % ДИ 1,56–5,11) соответственно.

Ключевые слова: удаленный риск, депрессия, ишемическая болезнь сердца, тревожность

### Тревожные расстройства и депрессия в сочетании с кардиологической патологией как междисциплинарная проблема

Сегодня многие ученые рассматривают депрессию как сложный комплекс биологических, психологических и социальных факторов, негативно влияющих на функцию различных систем, органов и тканей организма человека. Зачастую эта патология развивается на фоне различных тяжелых соматических заболеваний, хотя иногда может возникать изолированно. В развитии заболевания очень важную роль играют психоэмоциональные факторы. Симптомы выраженной

депрессии отмечают у 3–5 % лиц в разных популяциях, что в совокупности составляет >340 млн. населения мира. С депрессией ассоциируются высокие показатели потери потенциальных лет жизни, а у 25 % лиц, обращающихся к врачам терапевтического профиля, выявляют легкие или умеренные симптомы депрессии. Всемирная организация здравоохранения сравнивает депрессию с охватившей человечество эпидемией. Эта патология вышла на 1-е место в мире среди причин неявки на работу, на 2-е – среди заболеваний, приводящих к потере трудоспособности [1].

Экономические потрясения в украинском обществе, значительно

обострившиеся в последнее время, ухудшение здоровья у многих лиц в результате перенесенной пандемии COVID-19 и неверие в будущее из-за вооруженного вторжения Российской Федерации резко повысили частоту возникновения не только различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и депрессии [2]. Между развитием и прогрессированием этих болезней есть определенная взаимосвязь: с одной стороны, постоянный и длительный эмоциональный дистресс является фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), с другой – инфаркт миокарда (ИМ) часто сам по себе становится психотравмирующим фактором, про-



Таблица 1. Различия между депрессивными и тревожными пациентами (адаптировано с [5])

Различные факторы	Характерны для депрессии	Общие симптомы	Характерны для тревожности
<b>Соматические жалобы</b>	Раннее пробуждение Суточная цикличность жалоб Хроническая боль Снижение либидо Снижение аппетита	Нарушение сна Изменение выраженности жалоб Неопределенные соматические жалобы Утомляемость Расстройства аппетита	Трудности засыпания «Приливы», повышенное потоотделение, тремор и учащенное сердцебиение Мышечное напряжение, тошнота Гипервентиляция, одышка
<b>Мнения</b>	Заторможенность мышления Суицидальные мысли Проекция депрессии в будущее	Трудности с концентрацией внимания Нерешительность	Ожидание крушения
<b>Эмоции и чувства</b>	Грусть Тоска и отчаяние Отсутствие мотивации Отсутствие энергичности	Роковость Раздражительность Беспокойство Зависимость Утрата чувства удовольствия	Деперсонализация Отсутствие желаний к самореализации Беспомощность, плохие предчувствия
<b>Поведение</b>	Замедленность и заторможенность движений Нежелание общения	Уменьшение объема функционирования Недовольство качеством жизни	Испуганность Ритуальные поступки, снижающие тревогу

воцирующим возникновение и прогрессирование депрессии. При обоих заболеваниях отмечают активацию симпатоадреналовой и гипофизарно-надпочечниковой системы, повышение активности тромбоцитов и развитие эндотелиальной дисфункции [3].

Тревожные расстройства (ТР) также часто возникают у пациентов с ССЗ. К наиболее распространенным симптомам тревожности относятся: психические (ощущение тревожности, беспокойство на душе, чувство напряжения и скованности, неспособность к расслаблению, немотивированная раздражительность, невозможность сконцентрироваться, ухудшение памяти и ночного сна, быстрая утомляемость, безосновательные страхи); соматические (сердцебиение, повышенное потоотделение, холодные и влажные ладони, ощущение клубка в горле, недостаток воздуха, боль в груди, тошнота, диарея, сухость во рту, головокружение, тремор, мышечные подергивания, напряжение и болезненность в мышцах, частое мочеиспускание, понижение либидо) [4].

Провести дифференциальную диагностику между тревожностью и депрессией сложно. Как показано в табл. 1 иногда тревожность и депрессия имеют изолированное течение, но часто образуется ложный круг: длительное наличие тревожности обуславливает развитие депрессии, а последняя, в свою очередь, усиливает первую. Сочетание тревожности и депрессии отмечают у 50-70 % пациентов. В патогенезе обоих состояний имеют значение нейрохимические причины, в том числе серотонин [3]. Тревожность и депрессия настолько связаны между собой, что их принято объединять в единое понятие – тревожно-депрессивный синдром (ТДС). Он часто начинается в молодом возрасте, причем у 30 % пациентов отмечается постоянно, а у 30 % подобные нарушения носят рецидивирующий характер. В последние годы ТДС стал более распространенным. При сочетании этого синдрома с кардиальной патологией образуется «ложный круг», вызывающий прогрессирование как тревожности и депрессии, так и ССЗ [6].

### Изучение связи между появлением тревожности или депрессии и развитием ССЗ

Проблеме изучения различных психоэмоциональных расстройств посвящено много научных трудов. Особый интерес для специалистов представляет изучение связи между наличием тревожности или депрессии и возникновением ССЗ. Ранее преобладало ошибочное мнение о принципиальном отличии соматических заболеваний от психических, однако в последние годы в ряде иностранных публикаций приводят данные, что замаскированные тревожные и депрессивные состояния отмечают у 10–30 % пациентов с хронической кардиологической патологией. Следует отметить, что соответствующие научные исследования проводились в разных регионах мира (Западная и Северная Европа, Юго-Восточная Азия, Австралия), но полученные результаты коррелировали между собой [7–9].

Особый интерес в этом контексте вызывают результаты шведского многолетнего исследования. Группа исследователей из Стокгольмского университета обнародовала

данные длительного наблюдения за большой группой лиц, состоявшей из 49 тыс. молодых мужчин [10]. Ученые поставили своей целью изучить долгосрочные неблагоприятные влияния депрессии и тревожности, возникающие у юношей, на риск развития ИБС в зрелом возрасте. Они мотивировали свой подход тем, что предыдущие исследователи занимались изучением связи между неврологическими расстройствами и кардиологической патологией в популяциях пациентов среднего, пожилого и старческого возраста. Очень часто у лиц старше 45–50 лет уже имеется субклинический атеросклероз, что могло подталкивать ученых к

ложным выводам из-за влияния обратной причинно-следственной связи.

Именно поэтому стокгольмские исследователи провели общенациональный опрос молодых шведских мужчин, проходивших обследование перед призывом на военную службу. Осуществляли анкетирование в виде структурированного интервью юношей в возрасте 18–20 лет, проходивших военную службу в шведской армии, начиная с 1969–1970 гг. Призывников, у которых диагностировали соответствующие симптомы, дополнительно консультировали психиатры. Наличие депрессии или тревожности оценено в соот-

ветствии с международной классификацией болезней. В то же время с психологическим анкетированием изучалось также наличие факторов риска, которые могут приводить к ИБС: высокое артериальное давление (АД), курение, наличие сахарного диабета (СД) или отягощенного семейного анамнеза. Кроме того, определяли антропометрические (рост, масса тела) и социально-демографические параметры (социально-экономическое состояние, регион обитания), а также особенности образа жизни (употребление алкоголя, уровень физической активности, пищевые привычки). Участников исследования наблюдали в течение 37 лет.

Таблица 2. Сравнение групп лиц с депрессией или тревожностью и относительно здоровых (адаптировано из [10])

Характеристика	Имеют депрессию	Нет депрессии	Обладают тревожностью	Нет тревожности
N	646	48,675	162	49,159
Систолическое АД, мм рт. ст.	126 ± 13	126 ± 12	129 ± 13	126 ± 12
Индекс массы тела, кг / м <sup>2</sup>	20,7 ± 2,6	21,0 ± 2,6	20,3 ± 2,3	21,0 ± 2,6
Рост, см	178 ± 7	178 ± 7	177 ± 6	178 ± 7
Количество сигарет в течение дня				
0	165 (26,1)	19,938 (41,6)	58 (36,3)	20,045 (41,4)
1–5	74 (11,7)	5,358 (11,2)	14 (8,8)	5,418 (11,2)
6–10	101 (16,0)	9,956 (20,8)	29 (18,4)	10,028 (20,7)
11–20	207 (32,8)	10,983 (22,9)	41 (25,6)	11,149 (23,1)
>20	85 (13,5)	1,660 (3,5)	18 (11,3)	1,727 (3,6)
Имеют СД	82 (13,1)	3,848 (8,0)	0 (0)	441 (0,9)
Физически активные	147 (22,8)	17,871 (36,8)	30 (18,5)	18,008 (36,6)
Употребление алкоголя, г / неделя				
Вообще не употребляют, < 1 г	39 (6,2)	2,742 (5,8)	15 (9,6)	2,766 (5,8)
1–100 г	342 (54,6)	33,184 (70,7)	91 (58,8)	33,435 (70,5)
101–250 г	188 (30,0)	9,359 (19,9)	46 (29,3)	9,501 (20,0)
> 250 г	57 (9,1)	1,667 (3,6)	5 (3,2)	1,719 (3,6)
Социально-экономический уровень в детстве в зависимости от профессии отца*				
Неквалифицированный рабочий	210 (33,5)	16,141 (33,9)	69 (44,0)	16,282 (33,9)
Квалифицированный рабочий	145 (23,1)	10,402 (21,9)	32 (20,4)	10,515 (21,9)
Фермер	35 (5,6)	5,384 (11,3)	9 (5,7)	5,410 (11,3)
Работник, занимающийся интеллектуальной деятельностью				
Низший уровень	85 (13,6)	4,912 (10,3)	16 (10,2)	4,981 (10,4)
Средний уровень	124 (19,8)	8,182 (17,2)	24 (15,3)	8,282 (17,2)
Высший уровень	28 (4,5)	2,556 (5,4)	7 (4,5)	2,577 (5,4)
Семейный анамнез ИБС	996 (2,1)	2 (1,2)	1,008 (2,1)	
14 (2,2)				

Здесь и в табл. 3: значения представлены как среднее ± SD или n(%); \*профессия отца или другого главы хозяйства, если это не был отец.

Ученые выбрали 49 321 молодого и относительно здорового мужчину, рожденных в период 1949–1951 гг., не имеющих субклинических или клинических проявлений ССЗ, чтобы исследовать в длительной перспективе возможное негативное влияние депрессии или тревожности на их здоровье. Каждый из них проходил комплексное обследование соматического и психологического состояния. После проведенного психологами анкетирования к исследованию присоединились кардиологи и психиатры. Диагностика депрессии и тревожности проводилась с помощью структурированного интервью согласно распространенным общепринятым международным шкалам [11] и базировалась на комплексной оценке психиатрических симптомов и результатов анкетирования. При выявлении даже минимальных отклонений в процессе первичной диагностики призывников дополнительно осматривали психиатры. В целом, углубленное обследование состояния психического здоровья прошли почти 20 % юношей.

К 01.01.1987 г. в Швеции был завершен процесс регистрации всех лиц на предмет обнаружения в них ИБС. То есть возраст старших участников этого исследования в то время не превышал 38 лет. Поскольку в таком возрасте эта патология выявляется очень редко, можно утверждать о высокой точности полученных результатов. 31.12.2007 г. наблюдение было прекращено, средняя его продолжительность составляла в среднем  $37 \pm 1$  год. Анализ групп лиц с диагностированной депрессией или тревожностью по сравнению с теми, у которых не выявили этих патологических состояний, показал определенные отличия (табл. 2).

Как показано в табл. 2, и тревожные, и депрессивные молодые мужчины были физически менее активными и курили больше сигарет. Кроме того, депрессия ассоциировалась с большим количеством употребления алкоголя, а тревожность была связана с более высокими

Таблица 3. Сравнение групп лиц, госпитализированных или умерших от ИБС, с относительно здоровыми (адаптировано с [10])

Характеристика	Имели ИБС	Не имели ИБС
n	1,894	47,427
Систолическое АД, мм рт. ст.	126 ± 12	127 ± 12
Индекс массы тела, кг / м <sup>2</sup>	22 ± 3,1	21,0 ± 2,5
Рост, см	177 ± 6	178 ± 7
<b>Количество сигарет в течение дня</b>		
0	498 (26,8)	19,605 (42,0)
1–5	166 (8,9)	5,266 (11,3)
6–10	436 (23,5)	9,621 (20,6)
11–20	631 (34,0)	10,559 (22,6)
>20	126 (6,8)	1,619 (3,5)
Имеют СД	9 (0,48)	32 (0,07)
Физически активные	616 (32,5)	17,422 (36,7)
<b>Употребление алкоголя, г / неделя</b>		
Не употребляют, < 1 г	90 (5,0)	2,691 (5,9)
1–100 г	1,234 (67,8)	32,292 (70,6)
101–250 г	410 (22,5)	9,137 (20,0)
> 250 г	85 (4,7)	1,639 (3,6)
<b>Социально-экономический уровень в детстве в зависимости от профессии отца*</b>		
Неквалифицированный рабочий	717 (39,1)	15,634 (33,7)
Квалифицированный рабочий	438 (23,9)	10,693 (21,8)
Фермер	190 (10,4)	5,229 (11,3)
<b>Работник, занимающийся интеллектуальной деятельностью</b>		
Низший уровень	164 (8,9)	4,833 (10,4)
Средний уровень	255 (13,9)	8,051 (17,4)
Высший уровень	71 (3,9)	2,513 (5,4)
Семейный анамнез ИБС	96 (9,5)	914 (1,9)

ми уровнями АД. Также выявлена взаимосвязь между низким социально-экономическим статусом молодых мужчин и симптомами тревожности. После продолжительного ( $37 \pm 1$  год) наблюдения ученые решили проанализировать возможную связь депрессии и тревожности с развитием клинически выраженных форм ИБС. Как видно из табл. 3, лица, у которых позже возникла ИБС, были менее активны и курили больше сигарет. Также у них чаще отмечали СД, отягощенный семейный анамнез в отношении ИБС и более низкий социально-экономический статус в юности.

### Влияние ранних симптомов депрессии или тревожности на риск дальнейшего развития ИБС

Основной задачей шведских исследователей был поиск корреляции между ранними проявлениями депрессии или тревожности у юношей призывного возраста и риском дальнейшего развития у них ИБС через 36–38 лет. Как показано в табл. 4, относительный риск (ОР) связи между ранними проявлениями депрессии у молодых мужчин и развитием смертельной ИБС у них после достижения зрелого возраста был относительно слабым и статистически несущественным.



После коррекции, учитывавшей многомерное влияние промежуточных факторов, он ослаблялся еще больше. Напротив, тревожность была сильно связана с развитием ИБС и рокового острого ИМ как в одно-, так и в многомерных моделях. Среди главных дополнительных переменных, которые учитывались в многомерных моделях, самыми главными были курение, употребление алкоголя, уровень физической активности и показатели систолического АД. Считается, что каждый из этих параметров может влиять на сердечно-сосудистую смертность, независимо от развития и прогрессирования тревожности или депрессии. Для полноты полученного анализа организаторы исследования изучали также влияние других антропометрических и социально-демографических факторов, а именно рост, профессию отца, отягощенный семейный анамнез относительно ИБС и географическую область проживания, то есть факторы, которые могут оказать определенное влияние на конечные результаты исследования. ОР госпитализации по поводу ИБС и острого фатального ИМ у молодых лиц с ранними проявлениями депрессии через 36–38 лет составил 1,18 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,80–1,75) и 1,20 (95 % ДИ 0,75–1,90) соответ-

ственно. Для тревожности аналогичные показатели составляли 2,44 (95 % ДИ 1,44 – 4,14) и 2,82 (95 % ДИ 1,56–5,11) соответственно [10].

Сравнение результатов многолетнего шведского наблюдения с другими зарубежными исследованиями. Таким образом, результаты шведского исследования не выявили связи между ранними проявлениями депрессии у мужчин 18–20 лет и развитием ИБС в более позднем возрасте (напомним, что исследование длилось  $37 \pm 1$  год). Полученные данные не противостоят результатам проведенного несколькими годами ранее британскими учеными метаанализа, целью которого было определение влияния депрессии на развитие ИБС. Кардиологи из Лондона стремились исследовать депрессию как этиологический фактор возникновения ИБС и с этой целью проанализировали совокупные данные > 20 длительных исследований, содержащих информацию о 4016 роковых событиях среди 124 509 участников, наблюдавшихся в среднем в течение 10,8 года. Обработав огромный массив информации, британские специалисты не смогли доказать, что депрессия является независимым фактором риска развития ИБС. Связь между депрессией и ИБС выглядела сомнительной и недоказанной из-за использования

различных шкал диагностики этого заболевания, значительных некорректированных эффектов, переоценки этиологического влияния депрессии и обратной причинно-следственной связи [12].

Хотя потенциальная связь между тревожностью и ИБС выглядела менее очевидной в другом британском исследовании [13], в работе шведских ученых она подтверждена в одно- и многомерных моделях. Тревожность оказалась сильно связанной с грядущими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. ОР значительно отдаленной во время госпитализации по поводу ИБС и острого фатального ИМ у лиц с ранними проявлениями тревожности составлял 2,44 (95 % ДИ 1,44–4,14) и 2,82 (95 % ДИ 1,56–5,11)) соответственно [10]. Все участники проходили подробное медицинско-психологическое обследование, причем диагноз тревожности устанавливал психиатр. Учитывая молодую возрастную группу (18–20 лет), обратная причинность выглядит невозможной. Как известно, гиперактивность симпатической нервной системы и вегетативная дисфункция у лиц с тревожностью могут повышать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Одно из предыдущих исследований, которое проводилось во Франции, выявило

Таблица 4. Сравнение отдаленной заболеваемости и смертности от ИБС между группами лиц с тревожностью или депрессией и относительно здоровыми (адаптировано с [10])

Характеристика	Имеют депрессию	Нет депрессии	Обладают тревожностью	Нет тревожности
n	646	48,675	162	49,159
<b>ИБС</b>				
Обратились к врачам	30 (4,6)	1,864 (3,8)	14 (8,6)	1,880 (3,8)
Нескорректированный коэффициент риска	1,26 (0,88 – 1,81)	1,00	2,30 (1,36 – 3,89)	1,00
Скорректированный коэффициент риска с учетом промежуточных факторов	1,04 (0,70 – 1,54)	1,00	2,17 (1,28 – 3,67)	1,00
<b>Острый ИМ</b>				
Обратились к врачам	22 (3,4)	1,273 (2,6)	11 (6,8)	1,284 (2,6)
Нескорректированный коэффициент риска	1,36 (0,89 – 2,07)	1,00	2,56 (1,46 – 4,80)	1,00
Скорректированный коэффициент риска с учетом промежуточных факторов	1,03 (0,65 – 1,65)	1,00	2,51 (1,38 – 4,55)	1,00

Значения представлены как p(%) или ВР (95 % ДИ). \*Скорректированный по многим факторам коэффициент риска учитывает следующие промежуточные факторы: 1) курение (в 5 категориях); 2) рост; 3) СД; 4) систолическое АД; 5) употребление алкоголя (в 4 категориях); 6) физическая активность; 7) профессия отца (в 6 категориях); 8) отягощенный семейный анамнез в отношении ИХС и 9) географический регион (в 2 категориях).

более высокую частоту сердечных сокращений и снижение variability сердечного ритма у пациентов с тревожностью [14]. Ученые выдвинули гипотезу, что артериальная гипертензия может быть посредником между тревожностью и ИБС. Французские исследователи были одними из первых в мире, обнаруживших сильную корреляционную связь между тревожностью и АГ, но не депрессией и АГ. Хотя они обследовали группу лиц пожилого возраста (1389 пациентов обоих полов в возрасте 59–71 год из французского города Нант), влияние тревожности на возникновение и прогрессирование АГ установлено только у мужчин [14]. В целом, результаты стокгольмского исследования значительно дополняют современное понимание причин возникновения атеросклероза коронарных артерий, поскольку тревожность теперь можно рассматривать как новый

дополнительный фактор риска возникновения и прогрессирования ИБС наряду с другими, предварительно установленными неблагоприятными внешними и внутренними факторами [15]. Шведские кардиологи наблюдали своих пациентов длительно ( $37 \pm 1$  год), что выгодно отличает их исследования от предыдущих, средняя продолжительность которых составляла в среднем 15 лет и возраст обследуемых был преимущественно средним или наклонным. Участники стокгольмского исследования, учитывая их юный возраст, не могли иметь субклинических проявлений ИБС [10].

Относительным недостатком этого наблюдения, как признают сами авторы, тот факт, что они не изучали сочетанное влияние тревожности и депрессии на появление ИБС. Оба состояния могут развиваться независимо друг от друга, но могут и совмещаться.

Иногда они могут иметь подобные симптомы, затрудняющие их дифференциальную диагностику [5, 6]. Часто в популяционных исследованиях не проводят четкое различие между этими болезнями и не диагностируют их одновременное существование у одного и того же пациента, что убедительно представлено в общей американско-австралийской обзорной статье [16].

### Вывод

Результаты исследования иностранных ученых позволяют сделать вывод о существовании статистически подтвержденной связи между симптомами тревожности, которые наблюдают у молодых людей мужского пола, и развитием ИБС, когда последние достигают зрелого или пожилого возраста. В то же время между ранними симптомами депрессии и поздним возникновением ИБС подобная связь не установлена.

### Список литературы:

1. Чабан А.С., Хаустова Е.А., Жабенко А.А. (2011) Маленькая книга о большой человеческой проблеме, или что необходимо знать о болезнях и уходе за пациентом. Киев, 120 с.
2. Марута Н.А., Попов Д.В., Мавродий В.М. и т. д. (2022) Психосоматические состояния во время войны. Укр. мед. журнал, 5(151):7-9.
3. Cohen BE, Edmondson D, Kronish I. (2015) State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. Am. J. Hypertens., 28(11):1295-1302.
4. Chauvet – Gelinier J, Bonin B. (2017) Stress, опасности и тревожности в сердцах пациентов: Наибольшее значение для кардиального восстановления. Ann. Phys. Rehab. Med., 60(1):6–12.
5. Маляров С.А. (2010) Пациент с депрессией и симптомами тревоги: вопросы дифференциальной диагностики и терапии. Укр. мед. журнал, 2(21):35–42.
6. Жарикова Ю.В. (2021) Тревожно-депрессивные расстройства в практике семейного врача. Укр. мед. журнал, 34 с.
7. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. (2014) Depression and cardiovascular disease: a clinic review. Eur. Heart J., 35:1365-1372.
8. Bordoni B, Marelli F, Morabito B., Sacconi B. (2018) Depression and anxiety в patients with chronic heart failure. Future Cardiol., 14(2):115–119.
9. Wen Y, Yang Y, Shen J., Luo S. (2021). Clin. Cardiol., 44:761-770.
10. Janszky I, Ahnve S., Lundberg I., Хеммингсон Т. (2010) Превыше-Онсет Депрессия, Анксиеты, и риск последней коронарной части сердца: 37-летнего сезона от 49,321 Young Swedish Men. J. Am. Колл. Кардиол., 56(1):31–37.
11. Zammit S, Allebeck P, David AS et al. (2004) Продолжительная подготовка к заболевшему IQ-скоросте и риску развития физико-гения, двустороннего disorder, severe depression, и другие ненадежные психологии. Arch. Gen. Psychiatr., 61:354–360.
12. Nicholson A., Kuper H., Hemingway H. (2006) Депрессия является аэтиологическим и prognostic factor в coronary srдce disease: meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. Eur. Heart J., 27:2763-2774.
13. Купер Н., Marmot M., Hemingway H. (2005) Systematic review of prospective cohort studies psychosocial factors in aetiology and prognosis of coronary heart disease. Coronary Heart Disease Epidemiology From Aetiology to Public Health, Oxford University Press, New York 24 June, 363–413.
14. Paterniti S., Alperovitch A., Ducimetiere P. et al. (1999) Anxiety, но не угнетение связано с ограниченной пульсировкой крови в обществе группы франковских. Psychosom. Med., 61:77-83.
15. Hammoudeh AJ, Alhaddad IA (2009) Трейдеры и целый отрезок отсутствия myocardial infarction. Кардиол. Rev., 17:270-274.
16. Beard JR, Galea S., Vlahov D. (2008) Longitudinal population-based studies of affective disorders: where to from here? BMC Psychiatr., 8:8–83.

Впервые опубликовано в журнале «Український медичний часопис», 5 (163) – IX/X 2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-6-325-330>

## Эффективность применения интерференцтерапии в комплексе с пиримидиновыми нуклеотидами у больных вертеброгенными радикулопатиями

С.Г. Гусейнова, С.С. Имамвердиева, Э.Э. Мустафаева, М.Ю. Мамедова, К.Н. Юсифова  
НИИ медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Республики Азербайджан, г. Баку

**Изучены клиничко-нейрофизиологические основы комбинированного применения препарата Нуклео ЦМФ форте и интерференцтерапии в комплексном лечении больных вертеброгенными радикулопатиями. Доказаны благоприятное влияние данного лечебного комплекса на клиническое течение болезни, более выраженное анальгетическое действие и регресс клинических проявлений, а также улучшение показателей качества жизни. Установлено, что в основе лечебного действия комплексного применения Нуклео ЦМФ форте и интерференцтерапии лежит улучшение в афферентном и эфферентном звеньях нейромоторного аппарата, а также функционального состояния спинальных альфа-мотонейронов, связанное с ускорением регенеративных процессов. Активизация регенераторных процессов также может быть связана с восстановлением под действием Нуклео ЦМФ форте некоторых морфологических элементов нервной системы, а также нормализацией синтеза сложных липидов, участвующих в клеточном метаболизме и синтезе веществ для структурного восстановления периферических нервов. Проведение нейротропной фармакотерапии в комплексе с физиотерапией способствует оптимизации лечебной тактики у больных вертеброгенными радикулопатиями и направлено на улучшение качества проводимого лечения, уменьшение количества применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов и частоты рецидивов заболевания, а также повышение качества жизни пациентов.**

**Ключевые слова:** интерференцтерапия; пиримидиновые нуклеотиды; Нуклео ЦМФ форте; вертеброгенные радикулопатии; электронейромиография

Для цитирования: Гусейнова С.Г., Имамвердиева С.С., Мустафаева Э.Э., Мамедова М.Ю., Юсифова К.Н. Эффективность применения интерференцтерапии в комплексе с пиримидиновыми нуклеотидами у больных вертеброгенными радикулопатиями. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017; 16 (5): 325-330. DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-5-325-330>.

Для корреспонденции: Гусейнова Садагат Ганбаровна, д-р мед. наук, проф., руководитель клиничко-нейрофизиологической лаборатории НИИ медицинской реабилитации МЗ Азербайджана. E-mail: [huseynova-sadagat@rambler.ru](mailto:huseynova-sadagat@rambler.ru)

### Efficiency of application of interference therapy in complex with pyrimidine nucleotides in patients with vertebrogenic radiculopathies

S.G. Guseinova., S.S. Imamverdieva., E.E. Mustafaeva., M.Yu. Mamedova., K.N. Yusifova.

Scientific Research Institute of Medical Rehabilitation, Ministry of Health of Azerbaijan, 1008, Baku, Republic of Azerbaijan  
Clinical-neurophysiological bases of the combined use of Nucleo CMF forte preparation and interference therapy in the complex treatment of patients with vertebrogenic radiculopathies were studied. The beneficial effect of this therapeutic complex on the clinical course of the disease, more pronounced analgesic effect and regression of clinical manifestations, as well as improvement of quality of life indicators were proved. It has been established that the therapeutic effect of the complex application of Nucleo CMF forte and interference therapy lies in the improvement in the afferent and efferent links of the neuromotor apparatus, as well as the functional state of the spinal alpha-motoneurons associated with the acceleration of the regenerative processes. Activation of regenerative processes can also be associated with the restoration of certain morphological elements of the nervous system under the action of Nucleo CMF forte, as well as the normalization of the synthesis of complex lipids involved in cellular metabolism and synthesis of substances for the structural restoration of peripheral nerves. Carrying out neurotropic pharmacotherapy in combination with physiotherapy helps optimize therapeutic tactics in patients with vertebrogenic radiculopathies and is aimed at improving the quality of treatment, reducing the using of number of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the frequency of relapse of the disease, and improving the quality of life of patients.

**Keywords:** interference therapy; pyrimidine nucleotides; Nucleo CMF forte; vertebrogenic radiculopathy; electroneuromyography

For citation: Guseinova S.G., Imamverdieva S.S., Mustafaeva E.E., Mamedova M.Yu., Yusifova K.N. Efficiency of application of interference therapy in complex with pyrimidine nucleotides in patients with vertebrogenic radiculopathy. Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya (Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation). 2017; 16(5): 325-330. (In Russ.). DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-5-325-330>.

For correspondence: Guseynova Sadagat Ganbarovna, MD, PhD, DSc, Prof., head of the clinical and neurophysiological laboratory, Scientific Research Institute of Medical Rehabilitation, Ministry of Health of Azerbaijan, Baku. E-mail: [huseynova-sadagat@rambler.ru](mailto:huseynova-sadagat@rambler.ru)



Вертеброгенные болевые синдромы занимают одно из ведущих мест как по распространенности, так и по количеству дней нетрудоспособности во всех странах мира. Наиболее часто встречающейся формой вертеброгенных болевых синдромов являются дискогенные радикулопатии, характеризующиеся болевыми, моторными и вегетативными нарушениями, обусловленными поражением корешков спинного мозга. Основные причины их возникновения – дегенеративно-дистрофическая патология позвоночного столба: остеохондроз межпозвоночных дисков, деформирующий спондилоартроз, грыжи диска, а также травмы, воспаления позвоночника и окружающих спинномозговые корешки тканей. Возникновению дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника способствуют генетическая предрасположенность с наличием дизрафических признаков в строении позвонков, механическая нагрузка на позвоночник (поднятие тяжести, резкое движение, длительное пребывание в неудобной позе и пр.), интоксикации, нарушения метаболизма позвонков с их остеопорозом (гормональная спондилопатия) и др. Под воздействием этих факторов в сегменте пораженного диска возникает ряд патогенетических конфликтов (диско-радикулярный, диско-вазкулярный, диско-медулярный, диско-венозный, диско-ликворный, диско-вегетативный), приводящих к возникновению неврологических проявлений дегенеративно-дистрофической патологии позвоночного столба [1–5].

При этом основным источником боли является патологическая болевая импульсация, исходящая из нервных корешков и спинномозговых узлов, межпозвоночных дисков, позвонков, твердой мозговой оболочки, а также из капсул суставов, связок, фасций и мышц. Патологические изменения, возникающие вследствие дегенеративно-дистрофических процессов, изначально вызывая рефлекторные изменения в спазмированных мыш-

цах, снижение порога возбудимости афферентного звена и способствуя формированию болевого триггера, впоследствии приводят к более глубоким изменениям периферических нервов, их демиелинизации и аксонопатии, запуская порочный круг поддержания боли. Для развития или обострения вертеброгенных радикулопатий (ВР) также необходимы реализующие факторы: переохлаждение, физическое перенапряжение, стрессовая ситуация, микротравматизация и т. д.

Консервативное лечение, включающее применение лекарственных препаратов и физиотерапевтических методов, направлено на уменьшение болевого синдрома, явления отека и сдавления корешка, улучшение питания нервной ткани и нервную проводимость. Однако из-за сложности патогенеза дискогенных радикулопатий и развития структурных изменений в сдавленных корешках (по типу аксонопатии и миелінопатии) не всегда традиционные методы консервативной терапии оказываются достаточно эффективными. Наблюдаются продолжительные боли и остаточные явления в виде сенсорных, вегетативных и моторных нарушений.

В настоящее время известно немного активных компонентов, действующих на уровне периферических нервов и корешков, способствующих их физиологической регенерации. Все более важным терапевтическим направлением в лечении заболеваний периферической нервной системы становится применение физиологических пиримидиновых нуклеотидов (ПН). Исследования последних лет продемонстрировали явное повышение потребности в ПН в случаях поражения периферических нервов [6]. Также было доказано, что применение нуклеотидов уридина трифосфата и цитидина монофосфата значительно ускоряет регенерацию нервных путей после травматического разрушения ткани [7, 8], влияет на синтез нуклеиновой кислоты в миелиновых оболочках и метаболические пути, продуцирующие энергию. Нервные клетки не способны

синтезировать эти нуклеотиды, поскольку им не хватает соответствующих запасов ферментов. Поэтому клетки зависят от экзогенных поставок пиримидиновых нуклеотидов, особенно в периоды повышенной потребности.

В клинических исследованиях показано, что применение НуклеоЦМФ форте, являющегося одним из препаратов, содержащих ПН, не оказывающего побочного действия и не имеющего противопоказаний, оправдано его экономическими преимуществами, так как при лечении пациентов с патологией периферической нервной системы препарат часто позволяет уменьшить использование анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств, сократить период нетрудоспособности. В литературе имеются данные о применении препаратов, содержащих ПН, в лечении лиц с дегенеративно-дистрофической патологией позвоночника. Так, в клинических исследованиях [6, 9] установлено, что применение ПН при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника, а также люмбальном и цервикальном синдромах положительно влияет на болевой синдром и другие проявления заболевания. Также имеется опыт применения ПН в нейрохирургической практике.

В лечении заболеваний периферической нервной системы важное место принадлежит физическим методам, в частности импульсным токам [1, 10, 11], таким как интерференционные токи (ИТ), которые легко проникают в организм по пути наименьшего сопротивления, не раздражая рецепторы кожи и не вызывая неприятных ощущений во время процедуры. Их физиологический эффект проявляется в глубине тканей, где в результате интерференции образуется ток низкой частоты. В основе действия ИТ лежат кратковременные изменения ионной конъюнктуры тканей, особенно клеточных оболочек и других полупроницаемых мембран, приводящие к возбуждению клетки и повышению ее специфической активности. Это возбуждение, охватывая

нервы и мышечные волокна во время действия максимальных амплитуд тока, вызывает ритмические двигательные возбуждения мышечных волокон и проприорецепторов. Ведущая роль в механизме лечебного действия ИТ принадлежит улучшению периферического кровообращения.

ИТ оказывают также трофическое и регенераторное действие, дают анальгезирующий эффект, который обусловлен периферической блокадой передачи болевой импульсации и угнетением импульсной активности немиелинизированных С-волокон и вегетативных ганглиев. Обезболивающее действие ИТ также является следствием улучшения кровообращения, устранения гипоксии и уменьшения отека тканей. Эти же процессы, вероятно, лежат в основе стимуляции токами регенерации периферических нервов и улучшения функционального состояния мышц.

Указанные свойства активных компонентов Нуклео ЦМФ форте и ИТ, действующих на уровне периферических нервов и способствующих физиологической регенерации этих структур, позволяют применять их в комбинации для лечения больных ВР. Комбинированное применение ПН и физиотерапевтического метода направлено на коррекцию основных проявлений заболевания, снятие боли и восстановление функции нервов.

Целью исследования являлось клинико-нейрофизиологическое обоснование комбинированного применения Нуклео ЦМФ форте и ИТ в комплексном лечении больных ВР.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 60 пациентов в возрасте 29–56 лет с ВР, развившимися на фоне остеохондроза позвоночника. Длительность заболевания составляла 1–3 нед. У всех пациентов выявлены корешковые синдромы в виде монорадикулярного синдрома – у 45 больных ( $L_V$ -корешок – у 21,  $S_1$ -корешок – у 24 больных) и бирадикулярного синдрома – у 15 больных ( $L_V$ - и  $S_1$ -корешки). У 25

больных корешковый синдром был правосторонним, у 29 – левосторонним и у 6 – двусторонним.

Критерии включения в исследование: возраст до 70 лет, радикулярный синдром со сдавлением одного или нескольких корешков, остеохондроз позвоночника, подтвержденный МРТ (протрузия или грыжа), средняя или тяжелая степень выраженности клинических проявлений, отсутствие сахарного диабета и атеросклероза сосудов нижней конечности. Критериями невключения в исследование являлись возраст старше 70 лет, наличие спинальных синдромов на фоне остеохондроза позвоночника, сахарный диабет и атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Всем пациентам, согласно протоколам, проводились общеклиническое и неврологическое обследование, МРТ поясничных позвонков (для подтверждения наличия грыжи диска, определения ее размеров и локализации, выявления сдавления корешков и дурального мешка). С целью определения эффективности лечения использовали следующие оценочные шкалы и методы исследования: оценку степени выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); оценку динамики болевого синдрома с вычислением болевого индекса [12]; оценку качества жизни (КЖ) по опроснику «Изменение качества жизни в связи с заболеванием» [13]; оценку по опроснику для больных, страдающих болями в пояснице и нижних конечностях [14]. Наряду с указанными методами проводилось электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование с определением скорости проведения импульсов по двигательным волокнам ( $СПИ_{эфф}$ ) малоберцового и большеберцового нервов, а также параметров М-ответа (амплитуда, площадь, латентность, длительность); скорости проведения импульсов по чувствительным волокнам ( $СПИ_{эфф}$ ) и параметров потенциала действия нерва; выполнялась регистрация моносинаптического Н-рефлекса с камбаловидной мышцей.

Все больные были разделены на 2 группы. Больные 1-й группы ( $n = 40$ ) получали процедуры ИТ в комплексе с внутримышечной инъекцией Нуклео ЦМФ форте в течение 15 дней, затем капсулы этого же препарата перорально (по 1 капсуле 2 раза в день) в течение 1 мес. Больные 2-й группы ( $n = 20$ ) получали только процедуры ИТ от аппарата «Superkaup» (Япония) паравертебрально на поясничный отдел позвоночника, соответствующую нижнюю конечность в течение 15 дней. Все клинические и параклинические исследования проводили до, на 15-й день и в конце лечения.

### Результаты

Анализ результатов визуализационных исследований выявил наличие у 24 пациентов межпозвонковой грыжи и у 34 – протрузии межпозвонковых дисков. Наиболее часто грыжи диска обнаруживали на уровне  $L_{IV}-L_V$  (23,3 %), реже – на уровне  $L_V-S_1$  (10 %). Одновременно наличие грыжи на обоих уровнях ( $L_{IV}-L_V$  и  $L_V-S_1$ ) было отмечено у 4 (6,7 %) больных. Пациенты с протрузиями в зависимости от уровня поражения были распределены следующим образом: на уровне  $L_{IV}-L_V$  – 16,7 %,  $L_V-S_1$  – 23,3 % и одновременно на уровнях  $L_{IV}-L_V$  и  $L_V-S_1$  – 16,7 %.

У обследованных лиц основным симптомом были боли в пояснично-крестцовой области, в большинстве случаев иррадирующие в нижние конечности. Острый болевой синдром наблюдался у 10 (16,7 %) больных, умеренно выраженный – у 38 (63,3 %) и слабый болевой синдром – у 12 (20 %) больных. В клинической картине часто отмечалось нарушение биомеханики статики позвоночного столба. Изменение конфигурации позвоночника проявлялось в виде выпрямления поясничного лордоза (36 % больных), гиперлордоза (3 %), сколиоза (57,5 %). Напряжение поясничных мышц выявлено у 69,7 % больных. В большинстве случаев (88,7 %) наблюдалось ограничение движений в поясничном отделе позвоночника,

Таблица 1. Динамика показателей КЖ больных под влиянием лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа (n = 40)			2-я группа (n = 20)	
	до лечения	после I этапа	после II этапа	до лечения	после лечения
Интенсивность боли	1,2 ± 0,1	0,66 ± 0,08	0,34 ± 0,07*	0,9 ± 0,15	0,6 ± 0,11
Самообслуживание	1,58 ± 0,05	1,18 ± 0,11*	0,83 ± 0,10***	1,8 ± 0,10	1,3 ± 0,11
Подъем тяжести	3,05 ± 0,10	2,55 ± 0,11	2,14 ± 0,17*	2,7 ± 0,15	2,2 ± 0,17
Ходьба	2,25 ± 0,13	1,61 ± 0,11*	1,0 ± 0,10**	2,1 ± 0,15	1,6 ± 0,2
Сидение	2,63 ± 0,13	1,82 ± 0,13*	1,07 ± 0,14*	1,8 ± 0,2	1,3 ± 0,17
Стояние	2,80 ± 0,11	2,21 ± 0,11*	1,59 ± 0,14***	2,5 ± 0,15	1,9 ± 0,17
Сон	0,38 ± 0,08	0,18 ± 0,08	0,21 ± 0,10	0,3 ± 0,05	0,3 ± 0,06
Сексуальная жизнь	2,88 ± 0,13	2,47 ± 0,17	2,09 ± 0,22	2,7 ± 0,15	2,1 ± 0,17
Общественная жизнь	2,58 ± 0,08	2,08 ± 0,11	1,34 ± 0,14***	2,0 ± 0,1	1,6 ± 0,17
Поездки	2,65 ± 0,10	1,92 ± 0,13	1,28 ± 0,14***	2,0 ± 0,15	1,6 ± 0,17
Индекс КЖ	21,40 ± 0,80	16,16 ± 0,87***	11,07 ± 1,10***	17,6 ± 1,48	13,6 ± 1,37*

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с данными до лечения.

преимущественно сгибания вперед и наклонов вбок.

Гипотрофия и гипотония мышц голени обнаружены у 57,5 % больных. Чувствительные нарушения, как правило по корешковому типу, выявлялись на пораженной стороне. У 17 пациентов отмечены различного типа парестезии. У всех больных имелись симптомы натяжения, выраженность которых зависела от интенсивности болевого синдрома. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ составила  $4,65 \pm 0,3$  см, он характеризовался как умеренно выраженный болевой синдром. Индекс боли, рассчитанный по шкале [12], до лечения был повышен ( $18,5 \pm 2,5$  ед.) и зависел от длительности болевого синдрома и его локализации.

Обнаруженные неврологические нарушения существенно влияли на КЖ больных (табл. 1). По данным опросника [14], наблюдалось снижение качества жизни больных, которое проявлялось ограничениями в повседневной жизни, связанными с наличием болей, по показателям поднятия тяжестей, ходьбы, сидения, стояния, пеших прогулок, общественной жизни. Интегральный показатель КЖ составил в среднем  $21,4 \pm 0,8$  балла и коррелировал с интенсивностью болевого синдрома.

Проводимое лечение способствовало снижению выраженности болевого синдрома и регрессу неврологических симптомов. Выраженность болевого синдрома снизилась в обеих группах: в 1-й группе с  $4,65 \pm 0,30$  до  $1,90 \pm 0,35$  см ( $p < 0,001$ ), во 2-й группе с  $4,70 \pm 0,35$  до  $2,75 \pm 0,41$  см. Наиболее выраженный регресс болевого синдрома наблюдался в 1-й группе, о чем свидетельствовало значительное снижение индекса боли у больных этой группы как после I ( $18,4 \pm 1,5$  до  $9,4 \pm 0,9$  балла), так и после II ( $9,4 \pm 0,9$  до  $5,25 \pm 0,8$  балла) этапа лечения. Наряду с этим отмечалось сужение области иррадиации болей, уменьшение их продолжительности, что способствовало улучшению трудовой активности больных. Благодаря ослаблению болей также уменьшались статико-динамические нарушения, сколиоз, мышечная ригидность, увеличивался объем движений в поясничном отделе позвоночника, улучшалась походка, сократились зоны гипестезии. Следует отметить, что подобные изменения были наиболее выражены в 1-й группе больных, особенно после II этапа лечения. Наблюдалось снижение выраженности симптома Ласега. Так, после лечения угол появления болей составил в 1-й группе  $65,9 \pm 2,1^\circ$ , во 2-й группе –  $74,5 \pm 1,9^\circ$ .

Регресс болевого синдрома способствовал повышению КЖ у наблюдаемых пациентов. Наиболее выраженная положительная динамика касалась показателей, отражающих бытовую и физическую активность больных. Высокодостоверная динамика показателей КЖ наблюдалась в 1-й группе преимущественно после II этапа лечения (табл. 1). Интегральный показатель КЖ существенно снизился к концу курса лечения. ЭНМГ-исследования, проведенные до лечения, не выявили выраженных изменений основных показателей в зависимости от повреждения корешков (табл. 2, 3). Так, у лиц с монорадикулярными синдромами  $L_5$ - и  $S_1$ -корешков при обследовании малоберцового нерва со стороны ЭНМГ-показателей (латентность, амплитуда, площадь М-ответа, СПИ) существенных изменений не обнаружено. В этих случаях привлекало внимание удлинение латентности М-ответа и снижение СПИ<sub>эфф</sub>, выявленное лишь при обследовании большеберцового нерва. Наряду с отмеченными изменениями у больных с повреждением  $S_1$ -корешка отмечалось также удлинение латентности нервного потенциала и снижение амплитуды при обследовании чувствительных волокон икроножного нерва (табл. 4).

При исследовании моносинаптического Н-рефлекса до лечения



выявлено удлинение латентного времени Н-рефлекса и снижение его амплитуды. Указанные нарушения были более выражены при монорадикулярном синдроме S<sub>1</sub>-корешка, что свидетельствует о нарушении рефлекторной дуги Н-рефлекса при повреждении на этом уровне. Вместе с этим у больных с повреждением как L<sub>V</sub>-, так и S<sub>1</sub>-корешка выявлено статистически достоверное снижение показателя  $H_{\text{макс}}/M_{\text{макс}}$ . Повторные ЭНМГ-исследования свидетельствовали о положительной динамике изучаемых показателей под влиянием проводимого лечения (рисунок).

В результате лечения значимых изменений в показателях длительности и амплитуды М-ответа не обнаружено. В 1-й группе больных с поражением LV-корешка достоверное нарастание СПИ<sub>эфф</sub> по двигательным волокнам малоберцового и большеберцового нервов ( $p < 0,05$ ) выявлялось лишь после II этапа ле-

чения. В данной группе у больных с поражением S<sub>1</sub>-корешка после I этапа лечения было выявлено нарастание СПИ<sub>эфф</sub> по двигательным волокнам малоберцового нерва от  $52,0 \pm 0,9$  до  $54,4 \pm 1,2$  м/с ( $p < 0,05$ ). У лиц, получавших курс ИТ в комплексе с препаратом Нуклео ЦМФ форте, к концу II этапа лечения отмечалось достоверное повышение СПИ<sub>эфф</sub> по двигательным волокнам малоберцового и большеберцового нервов ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно), а у больных 2-й группы значимых изменений со стороны СПИ не обнаружено.

Комплексное лечение благоприятно влияло и на афферентное звено нейромоторного аппарата. Об этом свидетельствовало достоверное нарастание СПИ по афферентным волокнам икроножного нерва ( $p < 0,05$ ) у больных с повреждением L<sub>V</sub>- и S<sub>1</sub>-корешков (табл. 4); влияние ИТ на проводящую функцию чувствительного

икроножного нерва было несущественным.

Особого интереса заслуживает динамика показателей моносинаптического Н-рефлекса под влиянием проводимого лечения. Выраженная положительная динамика этих показателей отмечалась у пациентов, получавших Нуклео ЦМФ форте в комплексе с ИТ (рисунок): повышение амплитуды Н-рефлекса и М-потенциала ( $p < 0,05$ ), а также соотношения  $H_{\text{макс}}/M_{\text{макс}}$  ( $p < 0,05$ ), которое было более выраженным у больных с радикулопатиями L<sub>V</sub>-корешка. Полученные результаты свидетельствуют о положительных изменениях в афферентном и эфферентном звеньях нейромоторного аппарата, а также в функциональном состоянии спинальных альфа-мотонейронов под влиянием проводимого лечения.

Клинико-нейрофизиологическая оценка результатов лечения по критериям «значительное улучшение»

Таблица 2. Динамика ЭНМГ-показателей по двигательным волокнам у больных 1-й группы

Срок исследования	L <sub>V</sub> -корешок				S <sub>1</sub> -корешок			
	М-ответ (амплитуда, мВ)		СПИ <sub>эфф</sub> , м/с		М-ответ (амплитуда, мВ)		СПИ <sub>эфф</sub> , м/с	
	Нерв							
	n. peroneus, n = 20	n. tibialis, n = 20	n. peroneus, n = 20	n. tibialis, n = 20	n. peroneus, n = 26	n. tibialis, n = 27	n. peroneus, n = 26	n. tibialis, n = 27
Контроль	5,1 ± 2,3	5,8 ± 1,9	48,3 ± 1,9	48,5 ± 1,6				
До лечения	5,8 ± 0,8 6,2 ± 0,9	9,0 ± 1,1 8,4 ± 1,4	49,8 ± 1,0 50,9 ± 1,8	43,6 ± 1,1 44,6 ± 1,2	7,0 ± 0,8 7,3 ± 0,8	9,3 ± 0,8 8,0 ± 0,9	52,0 ± 0,9 54,1 ± 1,6	44,9 ± 0,5 46,8 ± 0,7
После I этапа	6,0 ± 0,8 8,1 ± 1,3	10,3 ± 1,5 10,2 ± 1,8	50,8 ± 1,4 51,5 ± 1,3	45,5 ± 0,9 46,1 ± 1,3	7,0 ± 0,9 7,9 ± 0,9	9,0 ± 0,8 9,6 ± 1,1	54,4 ± 1,2* 53,8 ± 0,9	45,7 ± 0,5 47,8 ± 0,8
После II этапа	5,6 ± 0,7 7,0 ± 1,1	8,9 ± 1,6 9,1 ± 1,6	53,5 ± 1,5* 53,0 ± 2,4	46,7 ± 1,3* 44,9 ± 2,2	6,6 ± 0,9 7,7 ± 1,0	8,9 ± 1,1 9,4 ± 1,2	53,8 ± 1,0* 55,4 ± 1,3	47,8 ± 0,5** 46,7 ± 1,2

Таблица 3. Динамика ЭНМГ-показателей по двигательным волокнам у больных 2-й группы

Срок исследования	L <sub>V</sub> -корешок				S <sub>1</sub> -корешок			
	М-ответ (амплитуда, мВ)		СПИ <sub>эфф</sub> , м/с		М-ответ (амплитуда, мВ)		СПИ <sub>эфф</sub> , м/с	
	Нерв							
	n. peroneus, n = 16	n. tibialis, n = 17	n. peroneus, n = 17	n. tibialis, n = 17	n. peroneus, n = 26	n. tibialis, n = 11	n. peroneus, n = 26	n. tibialis, n = 11
Контроль	5,1 ± 2,3	5,8 ± 1,9	48,3 ± 1,9	48,5 ± 1,6				
До лечения	7,5 ± 1,1 9,6 ± 0,9	10,4 ± 0,9 12,1 ± 1,4	52,2 ± 1,0 51,9 ± 1,1	45,9 ± 0,6 47,1 ± 1,4	7,9 ± 1,0 7,6 ± 1,0	10,3 ± 0,9 8,7 ± 1,2	51,5 ± 0,7 52,4 ± 1,0	45,9 ± 1,0 47,7 ± 1,5
После лечения	9,1 ± 1,3 9,6 ± 1,0	11,0 ± 1,0 13,4 ± 1,2	53,6 ± 1,1 53,4 ± 1,2	48,4 ± 1,1* 49,8 ± 1,0	9,3 ± 1,0 7,7 ± 0,8	10,0 ± 1,0 11,3 ± 0,9	54,6 ± 1,0* 54,0 ± 1,2	46,0 ± 1,4 48,3 ± 2,5

Таблица 4. Динамика ЭНМГ-показателей по чувствительным волокнам n. suralis под влиянием лечения

Срок исследования	L <sub>5</sub> -корешок		S <sub>1</sub> -корешок	
	амплитуда, мкВ	СПИ <sub>афф</sub> , м/с	амплитуда, мкВ	СПИ <sub>афф</sub> , м/с
Контроль	21,9 ± 8,5	45,8 ± 6,3		
1-я группа:	n = 14	n = 14	n = 23	n = 23
до лечения	16,4 ± 1,5	52,1 ± 2,0	17,2 ± 1,4	53,0 ± 1,5
	15,2 ± 2,2	51,4 ± 2,4	20,3 ± 2,0	52,7 ± 1,6
после I этапа	16,2 ± 2,4	58,1 ± 3,3*	18,6 ± 1,6	58,7 ± 1,7*
	16,5 ± 2,0	56,4 ± 2,2	20,3 ± 2,2	59,0 ± 1,8*
после II этапа	17,6 ± 2,7	57,1 ± 3,4*	21,6 ± 2,1*	57,1 ± 1,4*
	16,9 ± 2,9	53,4 ± 4,4	22,6 ± 4,1	58,0 ± 1,4
2-я группа:	n = 12	n = 12	n = 10	n = 8
до лечения	20,8 ± 3,8	57,3 ± 3,4	20,0 ± 1,9	62,8 ± 4,2
	20,2 ± 2,9	55,3 ± 1,9	14,8 ± 1,1	57,8 ± 2,4
после лечения	25,1 ± 5,2	60,8 ± 2,9	24,4 ± 5,5	58,6 ± 2,7
	23,4 ± 4,3	66,3 ± 4,9*	18,9 ± 4,8	64,1 ± 5,5

Примечание. В числителе – показатели пораженной стороны, в знаменателе – интактной.

ние», «улучшение» и «незначительное улучшение» после I этапа показала положительные изменения в 1-й группе больных после I этапа лечения в 84,3 % случаях, после II этапа лечения – в 85,6 % случаях. Во 2-й группе положительные изменения после лечения были отмечены у 75 % больных.

### Обсуждение

Применение Нуклео ЦМФ форте в комплексе с ИТ у больных ВР благоприятно влияет на клиническое течение болезни, оказывает более выраженное анальгетическое действие, способствует регрессу клинических проявлений и улучшению КЖ, что подтверждается положительной динамикой основных клинических показателей и данных клинических шкал и тестов. Полученные данные позволяют раскрыть также некоторые особенности механизма действия применяемого метода лечения. Так, выявленная картина динамики нейрофизиологических показателей указывает на то, что в основе лечебного действия комплексного применения Нуклео ЦМФ форте и ИТ лежит улучшение в афферентном и эфферентном звеньях нейромоторного аппарата, а также функционального состояния спинальных альфа-мотонейронов, связанное с ускорением регенеративных процессов. Известно, что

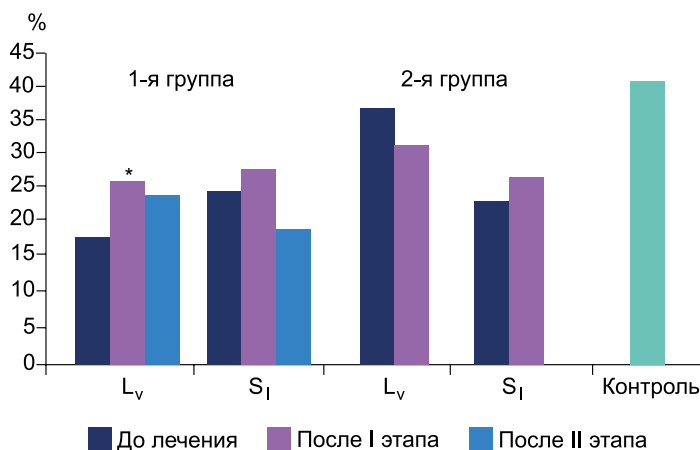


Рисунок. Динамика показателей Н-рефлекса ( $H_{max}/M_{max}$ ) под влиянием лечения.

Нуклео ЦМФ форте и ИТ оказывают стимулирующее действие на нейрорегенераторные процессы [8]. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что их комплексное применение у больных ВР способствует усилению и ускорению регенераторных процессов в миелиновой оболочке и аксонах периферических нервов. Можно полагать, что активизация регенераторных процессов связана также с возникающим под влиянием Нуклео ЦМФ форте восстановлением некоторых морфологических элементов нервной системы, а также нормализацией синтеза сложных липидов, участвующих в клеточном метаболизме и синтезе веществ для структурного восстановления периферических нервов. В связи с этим можно считать, что

применение нейротропной фармакотерапии в комплексе с физиотерапией способствует оптимизации лечебной тактики у больных ВР и направлено на улучшение качества проводимого лечения, уменьшение количества применяемых нестероидных противовоспалительных средств и частоты рецидивов заболевания, а также на повышение качества жизни больных. Включение в комплексную терапию больных ВР на всех этапах лечения препарата Нуклео ЦМФ можно считать обоснованным.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Батышева Т.Т., Багирь Л.В., Кузьмина З.Б., Бойко Н.В. Современные аспекты диагностики и лечения грыж межпозвонкового диска поясничного отдела позвоночника. *Лечащий врач*. 2006; (6): 71–8.
2. Козелкин А.А., Козелкина С.А. Современные аспекты диагностики и лечения вертеброгенных болевых синдромов. *Международный неврологический журнал*. 2006; 1(5): 82–8.
3. Попелянский Я.Ю. *Болезни периферической нервной системы*. М.; 1989.
4. Чистик Т. Современные принципы диагностики и лечения вертеброгенных болевых синдромов. *Международный неврологический журнал*. 2013. (2): 172–8.
5. Kinkade S. Evaluation and treatment of acute low back pain. *Am. Fam. Physician*. 2007; 74(8): 1181–8.
6. Дзяк Л.А., Мизякина Е.В., Хаитов П.А. Опыт применения препарата Нуклео ЦМФ форте у пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника. *Новости медицины и фармации*. 2015. (11).
7. Монтеро Дж., Данилов А.Б. Роль нуклеотидов в лечении периферических нейропатий: обзор. *Manage pain*. 2015. (4): 33–38.
8. Молчанов Д. Пиримидиновые нуклеотиды: физиологическая роль и перспективы применения в лечении заболеваний периферической нервной системы. *Здоров'я України*. 2013. (17): 4.
9. Мусаев А.В., Гусейнова С.Г., Мусаева И.Р. Постдискэктомический синдром: электромиографическая характеристика и методы лечения. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2008 (1): 23–30.
10. Панькив В.И. Новый подход к лечению поражений периферических нервов с помощью пиримидиновых нуклеотидов. *Международный эндокринологический журнал*. 2006; (3): 45–8.
11. Musayev A.V., Huseynova S.Q. Interference current in patients rehabilitation with gunshot injuries and war traumas. *Azerbajdzhanskiy medicinskiy zhurnal*. 1996; (1): 34–7. (in Russian)
12. Oldervoll L.M., Rù M., Zwart J. - A., Svebak S. Comparison of two physical exercise programs for the early intervention of pain in the neck, shoulders and lower back in female hospital staff. *J. Rehabil. Med*. 2001; 33: 156–61.
13. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.; 2004.
14. Fairbank J.C., Couper J., Davies J.B., O'Brien J.P. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy*. 1980; 66(8): 271–3.



# Нуклео Ц.М.Ф. ФОРТЕ

## Торговое наименование

Нуклео Ц.М.Ф. ФОРТЕ

## Международное непатентованное название

Нет

## Лекарственная форма, дозировка:

лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения в комплекте с растворителем

## Состав лекарственного препарата

Один флакон препарата содержит активные вещества: цитидин 5'-динатрий монофосфат 10.00, уридин 5'-тринатрий трифосфат, уридин 5'-динатрий дифосфат, уридин 5'-динатрий монофосфат (всего) 6.00 (эквивалентно содержанию уридина) (2.66);

## Лекарственная форма, дозировка

Капсулы

Одна капсула содержит активные вещества: цитидин 5'-динатрий монофосфат 5.00, уридин 5'-тринатрий трифосфат, уридин 5'-динатрий дифосфат, уридин 5'-динатрий монофосфат (всего) 3.00 (эквивалентно содержанию уридина 1.33).

## Фармакотерапевтическая группа:

Нервная система. Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие. Код АТХ N07XX

## Показания к применению

- ишиалгия
- радикулиты
- диабетическая полинейропатия
- алкогольные полиневриты
- опоясывающий герпес
- невралгия лицевого нерва, невралгия тройничного и межреберных нервов
- люмбаго

## Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата
- детский возраст до 2-х лет (для лиофилизата)

детский и подростковый возраст до 18 лет (для капсул)

## Механизм действия

Нуклео Ц.М.Ф. ФОРТЕ содержит ряд нуклеотидов: цитидина монофосфат (ЦМФ), уридина трифосфат (УТФ), которые широко используют для лечения заболеваний ПНС (перифериче-

ской нервной системы).

ЦМФ принимает участие в синтезе комплекса липидов, которые образуют нейрональную мембрану, главным образом сфингомиелин — основной компонент миелиновой оболочки. ЦМФ также является предшественником нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), которые, в свою очередь, являются основными элементами клеточного метаболизма (например, в белковом синтезе). УТФ действует как кофермент в синтезе гликолипидов, нейрональных структур и миелиновой оболочки, дополняя действие ЦМФ. Кроме того, он действует как источник энергии в процессе сокращения мышц. В общем, ЦМФ и УТФ принимают участие в синтезе фосфолипидов и гликолипидов, которые, в основном, составляют миелиновую оболочку и другие нервные структуры. Это приводит к интенсивной метаболической активности, способствующей, в свою очередь, процессу регенерации миелиновой оболочки, регулируя демиелинизацию при периферических нервных повреждениях. Таким образом, объединение действия ЦМФ и УТФ способствует регенерации миелиновой оболочки, правильному проведению нервного возбуждения и восстановлению мышечной трофики. Нуклео Ц.М.Ф. ФОРТЕ обеспечивает организм фосфатными группами, необходимыми для объединения моносахаридов с керамидами для формирования нервных оболочек, и фосфатидными кислотами, составляющими сфингомиелин и глицерофосфолипиды - основные компоненты миелиновой оболочки. Таким образом, обеспечивается устойчивый трофический эффект, более полное созревание и регенерация аксональных нервных волокон. В результате чего уменьшается воспаление и нормализуется чувствительность поврежденного участка аксона, что способствует восстановлению аксонального транспорта.

## Взаимодействия с другими лекарственными препаратами:

Не известны.

## Применение в педиатрии для лиофилизата:

У пациентов в возрасте до 2-х лет прием препарата Нуклео Ц.М.Ф. ФОРТЕ противопоказан.

Во время беременности или лактации: безопасность применения лекарственного средства при беременности и в период лактации не установлена. Целесообразность приема устанавливается в зависимости от преобладания преимуществ приема над потенциальным риском.

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

Не влияет.

## Режим дозирования

Лиофилизат растворить в 2 мл растворителя и вводить внутримышечно сразу после разведения.

Взрослым: по 2 мл (1 флакон) 1 раз в день. Курс лечения до 21 дня.

Детям с 2-х лет: 2 мл (1 флакон) 1 раз в 2 дня. Курс лечения 6 - 12 дней.

## Режим дозирования капсулы

Нуклео Ц.М.Ф. форте назначается перорально:

Взрослым: по 1- 2 капсулы 3 раза в день от 1 месяцев до 3 месяцев.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

**ДЕРЖАТЕЛЬ РУ:** Феррер Интернациональ, С.А., Gran Via Carlos III, 94. 08028 Barcelona Spain, 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 РУ:

претензии потребителей направлять по адресу: ТОО «Ацино Каз», Республика Казахстан, 050047, город Алматы, Бостандыкский район, проспект Нұрсұлтан Назарбаев, дом 223, н.п. 243, Номер телефона: +7 727 364 56 61

Адрес электронной почты:

PV-KAZ@acino.swiss

## НОМЕР РУ РК-ЛС-5N<sub>2</sub>003425

## Дата первой регистрации:

06 июля 2007 г

Дата последнего подтверждения перерегистрации: 02 мая 2018 г.

## Артериальная гипертензия в аспекте кардиocereбального синдрома



Е.С. Нургужаев, С.Т. Туруспекова, Р.Б. Нуржанова, С.А. Омаров,  
Н.Б. Бахытова, К.Б. Сраилова, Б.К. Демесинова  
НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова»,  
Первая городская клиническая больница, г. Алматы, Республика Казахстан

**Кардиocereбральный синдром – это нарушения работы головного мозга, которые вызваны его недостаточным кровоснабжением на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. Понятие кардиocereбрального синдрома подразумевает прямое и опосредованное взаимодействие между нервной и сердечно-сосудистой системами, так как сердце и головной мозг являются взаимосвязанными органами-мишенями сосудистой патологии, клинические варианты которой (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) продолжают лидировать в структуре причин смертности населения экономически развитых стран [1].**

Одним из главных факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), как острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), так и хронических, является артериальная гипертензия (АГ). По данным ВОЗ, в мире АГ обуславливает 17 миллионов смертей в год, а ее наличие укорачивает жизнь на 5 лет. Многочисленные исследования указывают на то, что коррекция повышенного артериального давления (АД) уменьшает риск развития инсульта, при этом скрининговые исследования показывают, что большинство больных не знают о существовании у них заболевания, а из тех, у кого оно диагностировано, только 50% получают адекватную терапию. Антигипертензивные препараты принимают всего 59,4% больных АГ, из них эффективно лечатся 21,5% пациентов.

Под термином «артериальная гипертензия», согласно Клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» Российского кардиологического общества (РКО) 2020 г., подразумевают синдром повышения клинического АД при гипертонической болезни (ГБ) и симптоматических АГ выше пороговых значений – систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст., которые определены в результате эпидемиологических и рандомизи-

рованных контролируемых исследований, продемонстрировавших связь с повышением сердечно-сосудистого риска и целесообразность и пользу лечения, направленного на снижение АД ниже этих уровней АД [2].

Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 г., соответствует понятию «эссенциальная артериальная гипертензия». Под ГБ принято понимать хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является АГ, не связанная с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными, в современных условиях часто устраняемыми причинами (симптоматическая АГ). ГБ преобладает среди всех форм АГ, ее распространенность превышает 90%. В силу того, что ГБ – гетерогенное заболевание, имеющее довольно отчетливые клиничко-патогенетические варианты с существенно различающимися на начальных этапах механизмами развития, в научной литературе вместо термина «гипертоническая болезнь» часто используется понятие «артериальная гипертензия».

Выполненное под эгидой ВОЗ в 2007-2010 гг. «Исследование проблем глобального старения и здоровья взрослых людей» (SAGE) показало, что распространенность АГ

в российской популяции нарастает от 47% среди лиц 50-69 лет до 65,2% в группе населения в возрасте 70 лет и старше. Эти данные соответствуют общей мировой тенденции значительного увеличения частоты АГ с увеличением возраста.

Согласно прогнозу, к 2025 г. число пациентов с АГ увеличится на 15–20%, и достигнет почти 1,5 миллиардов.

В Казахстане, как и в большинстве других стран мира, АГ – одно из наиболее распространенных заболеваний, по данным НИИ кардиологии и внутренних болезней, болезни системы кровообращения (БСК) в структуре сердечно-сосудистой смертности занимают 26%. Вместе с тем, наблюдается уменьшение смертности от инфаркта миокарда, при этом отмечается нарастание смертности от сосудистых поражений мозга (инсульт). По данным проведенного анализа, наблюдается нарастание не столько госпитальной летальности от инсульта, сколько летальность умерших от инсульта «на дому» (в среднем 57%). Причиной данной ситуации может быть несвоевременная диагностика инсульта, либо необоснованное сокращение сроков стационарного лечения (ранняя выписка) [3].

Существует ряд предрасполагающих факторов к развитию АГ:

- наследственность: наследуемые

полигенные факторы, обуславливающие высокую активность прессорных механизмов длительного действия и/или снижение активности депрессорных механизмов;

- возраст: у мужчин старше 45 лет, у женщин – старше 65 лет;
- гиподинамия;
- ожирение повышает риск возникновения АГ в 5–6 раз, в связи с возникновением метаболического синдрома.

Еще в середине XX в. ученые, начиная с Г.Ф. Ланга в России и знаменитого физиолога Г. Селье в Канаде, установили, что важным компонентом патогенетических механизмов, приводящих к развитию гипертонии и влияющих на прогноз, являются условия труда, быта, социальные факторы и психоэмоциональный стресс. Весьма важную роль играет длительная психоэмоциональная нагрузка [4].

Отличительной особенностью АГ является высокая частота коморбидности. Пациенты с АГ, как правило, имеют одну или несколько сопутствующих патологий. К наиболее часто встречающимся относятся: цереброваскулярная болезнь, сахарный диабет, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, заболевания щитовидной железы, хроническая обструктивная болезнь легких и др. Также эти состояния часто сочетаются с дислипидемией и нарушениями свертывающей системы крови. При этом часть заболеваний лишь сопутствует АГ, а часть является прямым следствием нарушений системной гемодинамики из-за АГ – нарушается микроциркуляция в органах и тканях, что приводит к их функциональным нарушениям.

Коморбидность приводит к взаимному влиянию на течение заболеваний и тяжесть осложнений, что нередко затрудняет диагностику и определяет особенности выбора антигипертензивных препаратов. Коморбидные пациенты с АГ требуют индивидуального подхода, комплексной диагностики и лечения с учетом всех имеющихся патологий, в связи с чем, согласно данным до-

казательной медицины, при выборе терапии требуется не только подбирать наиболее подходящие антигипертензивные препараты, но и учитывать целевые значения АД [5].

Высокая распространенность, тяжелые медицинские и социально-экономические последствия обуславливают актуальность проблемы сочетанной патологии – АГ и ЦВЗ. Как известно, АГ является одной из важнейших причин развития как хронических форм цереброваскулярной недостаточности, так и острых – геморрагического и ишемического инсультов, за счет выраженных изменений структуры и функции сосудов головного мозга. Частота ЦВЗ и, в частности, инсультов, увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин, причем инсульты устойчиво занимают ведущие позиции в структуре смертности, поэтому в лечении таких коморбидных пациентов крайне важно не только стабилизировать АГ, но и компенсировать проявления ЦВЗ [6].

Нарушение высших мозговых функций – одно из наиболее частых и дезадаптирующих осложнений ЦВЗ. Эти нарушения могут развиваться как постепенно, в течение длительного времени при хронической ишемии мозга (ХИМ), так и быстро – как осложнение после перенесенного ОНМК. Когнитивные нарушения, особенно выраженные, могут приводить к значительным ограничениям в работе, социально-бытовой сфере и самообслуживании пациентов.

Учитывая, что АГ является фактором риска развития различных форм деменции и додементных когнитивных расстройств, важным фактором для предотвращения развития и уменьшения проявлений нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера) и сосудистых когнитивных нарушений (КН) является коррекция АД. Помимо коррекции АД, важнейшую роль в патогенетической терапии АГ в условиях коморбидности играет нейротективная терапия, которая на ранних стадиях имеет большое профилактическое значение, а на

поздних – способствует уменьшению выраженности симптомов заболевания.

С возрастом постепенно накапливается число хронических заболеваний и снижаются возможности адаптации как к экзогенным, так и к эндогенным воздействиям. У пожилых людей наблюдается склонность к медленно нарастающим, вялотекущим патологическим процессам. Очевидно, что любое соматическое заболевание в пожилом возрасте коморбидно с ЦВЗ, что затрудняет раннюю диагностику и терапию последних. Клинико-эпидемиологические исследования показывают, что у пациентов старшей возрастной группы на одного больного приходится в среднем от 2 до 4 заболеваний, каждое из которых может быть самостоятельной причиной ХИМ, или же коморбидным фоном для других. Очень часто в этой возрастной группе трудно выделить один фактор риска ЦВЗ, чаще встречаются комбинации двух и более факторов.

Среди отдельных форм нарушений мозгового кровообращения 1-е место по распространенности занимает ХИМ. При этом основной проблемой является сложность выявления неврологических симптомов и когнитивных расстройств у многих больных с сопутствующей соматической патологией. В результате большинство таких пациентов остаются без адекватной диагностики и медикаментозной терапии на начальных стадиях. Зачастую пациенты с заболеваниями, приводящими к ХИМ (АГ, сахарный диабет и др.) и компенсированными базисной терапией, предъявляют жалобы, связанные не с основным заболеванием, а с проявлениями астении, вегетативных и эмоциональных расстройств, а также когнитивных нарушений. При этом методики выявления когнитивных расстройств могут не показывать отклонения на начальных стадиях, это так называемые субъективные признаки.

Для скрининга сосудистых когнитивных нарушений в настоящее время рекомендуется использовать Монреальскую когнитивную шка-



ду (MoCA) как наиболее чувствительную в отношении когнитивных расстройств по подкорковому типу. Однако тестирование по данной методике занимает 10–15 мин, что непозволительно долго для рутинного амбулаторного приема. В качестве альтернативы можно использовать методику «Мини-Ког», хотя ее чувствительность на ранних стадиях хронического цереброваскулярного заболевания существенно меньше.

Особенностью сосудистых когнитивных расстройств является их преимущественно подкорковый характер [8]. При этом на первый план выходят снижение темпа познавательной деятельности (брадифрения), колебания концентрации внимания (флуктуации), нарушение управляющей функции (недостаточность контроля поведения) и конструктивная (зрительно-пространственная) диспраксия. Память при «чистой» сосудистой патологии, без болезни Альцгеймера, страдает в меньшей степени, в основном на отдаленные, эмоционально незначимые события и малозначительные детали информации.

В неврологическом статусе пациентов с ХИМ, на поздних стадиях заболевания, достаточно часто присутствуют псевдобульбарный синдром и нарушения ходьбы различной степени выраженности [9]. Обычно четко выраженные очаговые неврологические расстройства присоединяются лишь на более поздних стадиях сосудистого поражения головного мозга, в т. ч. у пациентов с повторными инсультами в анамнезе и с выраженными нейрокогнитивными нарушениями. Наличие первичной неврологической симптоматики является важным аргументом в пользу сосудистой природы патологического процесса. Однако в редких случаях возможно развитие выраженных сосудистых когнитивных нарушений без значимых изменений других неврологических функций.

Врачу-клиницисту необходимо придерживаться правила: лучше предупредить заболевание или начать терапию как можно раньше, в дебюте, чем ждать выраженных проявлений «разгара» заболевания, ког-

да может потребоваться уже более длительное и не всегда эффективное лечение. Первое важное направление терапии – воздействие на факторы, усугубляющие течение сосудистых заболеваний головного мозга, включающее адекватное лечение АГ, гиперхолестеринемии, повышенной агрегации тромбоцитов и вязкости крови, сахарного диабета, мерцательной аритмии. Немаловажное значение принадлежит коррекции образа жизни – борьба с лишним весом, исключение курения, гиподинамии, злоупотребления алкоголем и др. Назначаются специальные препараты (антигипертензивные, статины, гепатопротекторы и т.д.).

Второе значимое направление – это нейропротекция: улучшение кровоснабжения мозга, метаболизма нервных клеток, находящихся в условиях ишемии и гипоксии. При выборе комбинации препаратов важно учитывать потенциальный риск побочных эффектов и осложнений при их возможных взаимодействиях. Ввиду этого наилучшим образом зарекомендовали себя мультимодальные нейроцитопротекторы, позволяющие одновременно воздействовать на разные звенья патогенеза ишемии и гипоксии мозга, что позволяет избежать полипрагмазии. Применение мультимодальных препаратов, воздействующих на основные патогенетические механизмы патологических процессов (клеточный энергодефицит, нарушение целостности мембран клеток, нейромедиаторный дисбаланс), позволяет решить эти проблемы и соблюсти нейробиохимическое равновесие: с одной стороны, воздействовать на все звенья ишемического каскада, с другой – регулировать энергетические и трофические возможности организма в целом [7]. В общетерапевтической практике у пациентов с сочетанной патологией с целью предупреждения неадекватных фармакодинамических эффектов, целесообразно использовать мультимодальные нейроцитопротекторы, доказавшие высокую степень безопасности.

Таким препаратом является Мексидол (оригинальный этилме-

тилгидроксипиридина сукцинат), который широко применяется в лечении ХИМ, ОНМК, энцефалопатий различного генеза (гипертонической, атеросклеротической, травматической и т.д.), при невротических и неврозоподобных расстройствах с проявлением тревоги, при лечении острой интоксикации нейролептиками и ряда других заболеваний, и включен в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств РФ. Мексидол является одним из наиболее распространенных антиоксидантов в неврологической практике и имеет высокий терапевтический потенциал. Он обладает мультимодальным действием и широким спектром фармакологических эффектов: оказывает выраженные антиоксидантное, антигипоксантное и мембранопротекторное действия, снижает глутаматную эксайтотоксичность, хорошо проходит через гематоэнцефалический барьер, обладает высокой биодоступностью. Также Мексидол оказывает ноотропный, антиамнестический, анксиолитический и антистрессорный эффекты.

В противоположность ноотропным препаратам при использовании Мексидола не наблюдается активирующего действия, нарушений сна и повышения судорожной готовности.

Комбинация соли янтарной кислоты и пиридинового основания обладает выраженным стрессопротекторным действием, которое проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановления циклов «сон–бодрствование», нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических изменений в различных структурах головного мозга. Существенным преимуществом Мексидола является практически полное отсутствие побочных эффектов и низкая токсичность.

По сравнению с бензодиазепинами, Мексидол не обладает миорелаксирующим действием даже в дозах, превышающих среднюю терапевтическую анксиолитическую дозу в 4–5,5 раза, и не вызывает таких

проявлений, как нарушение координации движений, снижение мышечного тонуса и мышечной силы, не оказывает седативного и амнезирующего действий, а наоборот, обладает позитивным влиянием на память, особенно в условиях нарушения когнитивных функций (КФ) [11]. Также при длительном введении и/или прекращении применения не возникает синдрома отмены, характерного для бензодиазепинов.

Применение Мексидола имеет дозозависимый характер – при увеличении дозы препарата увеличивается его концентрация в крови и, соответственно, усиливаются клинические эффекты, но при этом скорость выведения препарата не меняется.

Проведенные клинические исследования показали высокую эффективность Мексидола в комплексной терапии целого ряда неврологических заболеваний. Он эффективен при лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, при нарушении функций мозга при старении и атеросклерозе, невротических и неврозоподобных расстройствах, токсических состояниях. Показана высокая эффективность Мексидола при ишемическом инсульте (ИИ) на разных этапах лечения, в том числе в реабилитационном периоде [10]. Его применение сопровождается снижением частоты летальных исходов у больных с инсультом.

По данным международного многоцентрового рандомизиро-

ванного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с ХИМ препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО), в котором участвовали 318 пациентов в возрасте от 40 до 90 лет, рандомизированные в 2 группы, где в основной группе получали Мексидол внутривенно 500 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 суток, далее Мексидол ФОРТЕ 250 назначался перорально по 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 суток; во 2-й группе – плацебо, была доказана клиническая эффективность Мексидола у пациентов с ХИМ, и безопасность, сопоставимая с плацебо.

Статистически значимое преимущество над плацебо достигнуто по следующим параметрам:

- Достоверное улучшение и нормализация КФ:
  - +4,22 балла по шкале MoCA с суммарным баллом 26,22 – норма (2,17 балла в группе плацебо и суммарный балл 24,17 обозначает наличие КН);
  - +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 длительной последовательной терапии (сравнимый с плацебо) [11].

Также были проведены субанализы – эффективность лечения оценивалась у пациентов с АГ и в различных возрастных группах: 40–60, 61–75 и 76–90 лет, которые продемонстрировали сохранение эффективности, как в случае комбинированного состояния ХИМ и АГ, так и во всех исследуемых возрастных группах [12-15]. Определялись нейропсихологические показатели до начала лечения и на 75-й день терапии по всем вышеуказанным шкалам. По результатам исследования было выявлено уменьшение выраженности когнитивных, эмоциональных и двигательных нарушений в группах 40–60 и 61–75 лет через 75 дней терапии у больных, получавших как Мексидол, так и плацебо, однако у пациентов, получавших Мексидол, улучшение показателей оказалось более значимым (см. рис. 1) [12].

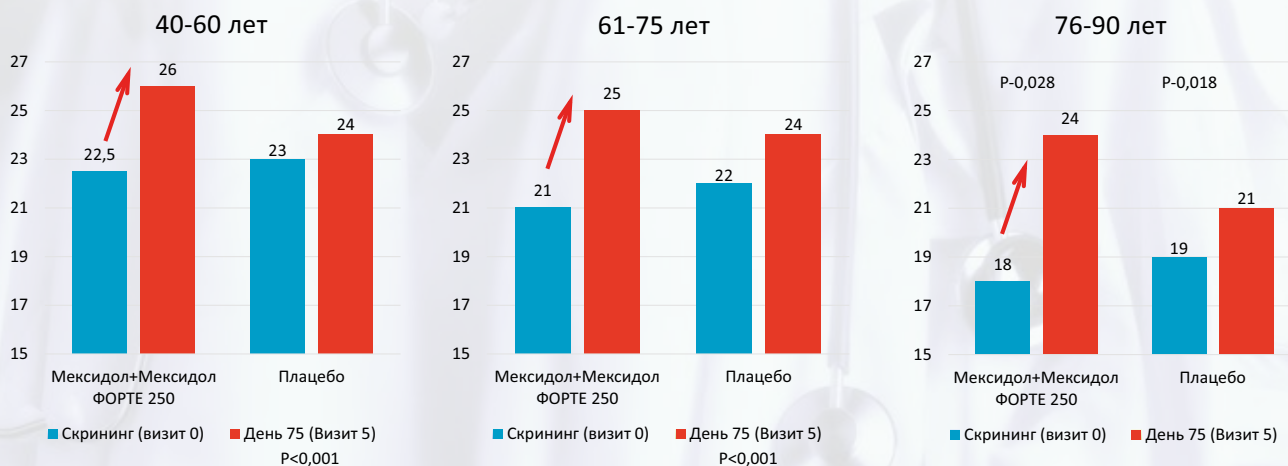
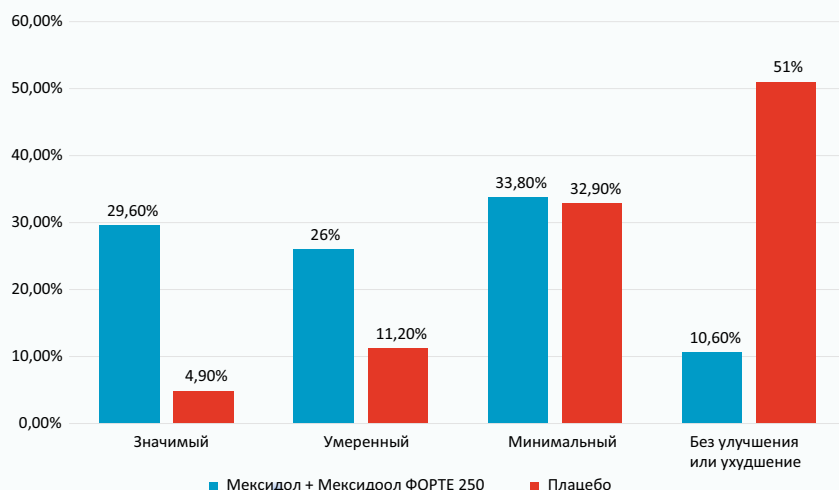


Рисунок 1. Динамика результатов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) у пациентов различных возрастных групп





**Рисунок 2.** Индекс эффективности лекарственного средства у пациентов с АГ

В проведенном субанализе у пациентов с АГ, в соответствии с данными Шкалы общего клинического впечатления (GCI-E), отмечалась более частая встречаемость положительного терапевтического эффекта, описываемого как улучшение разной степени выраженности (см. рис. 2) [13].

На фоне применения Мексидола у пациентов с ХИМ, через 75 дней терапии определялись более выраженные улучшения когнитивных и двигательных функций, повышение качества жизни, уменьшение тяжести вегетативных нарушений, астении и тревожности по сравнению с плацебо. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения Мексидола для лечения ХИМ у пациентов разного возраста, в том числе при АГ, с целью

защиты головного мозга, который является органом-мишенью при АГ.

По данным литературы на всех этапах терапии Мексидол продемонстрировал высокую степень эффективности и безопасности в лечении пациентов с ХИМ, и в восстановительном периоде ИИ, в том числе при сопутствующей АГ [10, 11].

### Заключение

Медикаментозная терапия у коморбидных пациентов с сочетанной кардиоцеребральной патологией должна быть комплексной, направленной на патогенетические механизмы развития как основного заболевания, так и возникающих осложнений. Такой подход увеличивает адаптационные возможности сосудистого микроцир-

куляторного русла и защищает нейроны головного мозга, что позволяет уменьшить выраженность клинических проявлений и замедлить развитие органической патологии.

Раннее начало нейропротекторной терапии у коморбидных пациентов с неврологической патологией и АГ, при появлении самых первых (субъективных) признаков когнитивных нарушений, позволяет значительно улучшить качество жизни таких пациентов, в том числе с точки зрения эмоционально-когнитивного статуса, физической активности и самостоятельности.

Проведенные клинические исследования, в том числе крупные многоцентровые, продемонстрировали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата Мексидол у коморбидных пациентов с неврологической патологией и АГ, и доказали, что Мексидол является одним из наиболее эффективных препаратов, используемых в терапии этих состояний, что позволяет рекомендовать длительную последовательную терапию в виде инъекций по 500 мг (10 мл) в/в капельно или в/м, 1 раз в сутки в течение 14 дней, с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250, по 1 таблетке 3 раза в сутки, в течение 2-х месяцев. При наличии показаний курс лечения следует повторять дважды в год.

### Список литературы:

1. Ерусланова К.А., Мхитарян Э.А., Изюмов А.Д., Сейфетдинова А.Б., Котовская Ю.В., Ткачёва О.Н. Кардиоцеребральный синдром при хронической сердечной недостаточности. Российский неврологический журнал. 2022;27(1):26-30. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-1-26-30>
2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козилова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
3. Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Мусагалиева А.Т., Кошумбаева К.М., Исабекова А.Х., Кожабекова Б.Н., Акпанова Д.М., Алиева Г.Р., Ахыт Б.А. Распространенность факторов риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (по данным эпидемиологического исследования в г. Актобе и Актюбинской области). Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы, 2017. Республика Казахстан.
4. Климов А.В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения / А.В. Климов, Е.Н. Денисов, О.В. Иванова. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2018. – № 50 (236). – С. 86-90. – URL: <https://moluch.ru/archive/236/54737/>
5. Чесникова А.И., Батюшин М.М., Терентьев В. П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):432-440. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440
6. Фоянкин А.В., Гераскина Л.А. Артериальная гипертония и оптимизация медикаментозной профилактики ишемиче-



- ского инсульта. Кардиология. 2016; 2(56):73-78. [Fonyakin AV, Geraskina LA. Arterial hypertension and optimization of medicament prophylaxis of an ischemic stroke. Kardiologiya. 2016;2(56):73-78. In Russian]
7. Путилина М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 5: 113–8. / Putilina M.V. Komorbidnost' u patsientov pozhilogo vozrasta. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2016; 5: 113–8. [in Russian]
  8. Filley C.M., Fields R.D. White matter and cognition: making the connection. J Neurophysiol. 2016; 116 (5):2093–2104. DOI: 10.1152/jn.00221.2016.
  9. Вахнина Н.В., Захаров В.В. Нарушения походки и постуральной устойчивости при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(1):78–84. [Vakhnina N.V., Zakharov V.V. Disturbances of gait and postural stability in chronic cerebral ischemia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017;117(1):78–84 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20171171178-84.
  10. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА)// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, №3,2017, Выпуск 2 «Инсульт», стр. 55-65
  11. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Ё.Н., Щепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7-16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
  12. Захаров В.В., Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А., Федин А.И. Эффективность Мексидола у пациентов разных возрастных групп с хронической ишемией головного мозга и когнитивными нарушениями (результаты субанализа международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования МЕМО). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(11 вып. 2):1–8. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022121121>
  13. Захаров В.В., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Клепикова М.В., Федин А.И. 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): результаты субанализа у пациентов с артериальной гипертензией. Терапия. 2023; 9(1): 145–159.
  14. Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Бутранова ОИ. Безопасность Мексидола® (этилметилгидроксипиридина сукцината) у взрослых пациентов разных возрастных групп. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):77–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-77-82
  15. Мартынов А.И., Танашян М.М., Малявин А.Г., Боголепова А.Н., Боровкова Н.Ю., Елисеева Л.Н., Журавлева М.В., Захаров В.В., Корягина Н.А., Михин В.П., Осипова И.В., Остроумова О.Д., Поздняк А.О., Портнягина У.С., Стаценко М.Е., Тыренко В.В., Чесникова А.И. Резолюция Совета экспертов «Возможности нейропротективной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями». Терапия. 2023; 9(10): 148–158. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.10.148-158>

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **Мексидол® ФОРТЕ 250**

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «28» августа 2023 г. №N066602

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

### 2.1 Общее описание

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

### 2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

**активное вещество** – этилметилгидроксипиридина сукцинат, 250,00 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата – лактозы моногидрат

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

## 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 неврозоподобных состояниях
- ишемическая болезнь сердца в составе комплексной терапии
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных 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).

Длительность лечения – 2-6 недель.

Для купирования алкогольной абстиненции – 5-7 дней.

Продолжительность курса терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца не менее 1,5 – 2 месяцев.

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

#### 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

Внутрь.

### 4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- острые нарушения функции печени и/или почек
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с недостаточной изученностью действия препарата)

- беременность, грудное вскармливание (в связи с недостаточной изученностью действия препарата)
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция

### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, непереносимостью галактозы, галактоземией или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

### 4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

#### Период лактации

Сведения о проникновении этилметилгидроксипиридина сукцината (метаболитов) в грудное молоко кормящей женщины отсутствуют.

Препарат Мексидол ФОРТЕ 250 противопоказан в период грудного вскармливания.

#### Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии репродуктивной токсичности.

### 4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

В период приема препарата следует соблюдать осторожность при работе, требующей быстроты психофизических реакций (управление транспортными средствами, механизмами и т.п.).

### 4.8 Нежелательные реакции

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).

#### Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редко – ангионевротический отек, крапивница.

#### Психические нарушения:

очень редко – сонливость.

#### Нарушения со стороны нервной системы:

очень редко – головная боль.

#### Желудочно-кишечные нарушения:

очень редко – сухость во рту; тошнота; боль, жжение и дискомфорт в эпигастриальной области; изжога; метеоризм; диарея.

#### Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень редко – сыпь, зуд, гиперемия.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК. РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

### 4.9 Передозировка

**Симптомы:** сонливость, бессонница.

**Лечение:** в связи с низкой токсичностью 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:** Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие.

Код АТХ N07XX

*Механизм действия*

Механизм действия Мексидол ФОРТЕ 250 обусловлен его антиоксидантным, антигипоксикантным 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 активации 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.

#### *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.

#### *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.

#### *Дети*

Не применимо

### **5.2 Фармакокинетические свойства**

#### *Абсорбция*

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

#### *Распределение*

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

#### *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.

#### *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 неизменного препарата и метаболитов имеют индивидуальную вариабельность.

#### *Линейность (нелинейность)*

Данные отсутствуют.

#### *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

Повидон К-30

Магния стеарат

#### *Пленочная оболочка:*

гипромеллоза

титана диоксид E171

лактозы моногидрат

макрогол 4000

триацетин

краситель железа оксид красный E172

краситель железа оксид желтый E172

### **6.2 Несовместимость**

Не применимо

### **6.3 Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **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 Форма выпуска и упаковка**

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**

Нет особых требований к утилизации.

### **6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Общество с ограниченной ответственностью

«Научно-производственная Компания «ФАРМАСОФТ», Россия,

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

тел./факс: +7 (495) 626-47-55, e-mail: pharماسoft@pharماسoft.ru

### **7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

ОО «Registrarius», г. Алматы, 050040,

Бостандыкский район, ул. Байзакова 280,

БЦ Almaty Towers, Коворкинг Центр SmArt.Point, офис 29.

тел. +7 727 3131207, e-mail: info@registrarius.org

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

PK-JC-5N<sup>0</sup>24588

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 19 июня 2020

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**



DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-10-1

# Лакунарный инсульт у мужчин молодого возраста

Н.А. Пизов<sup>1</sup>, Н.С. Баранова<sup>2</sup>, Н.В. Пизова<sup>2</sup>, М.В. Бакучева<sup>1</sup><sup>1</sup>ГБУЗ ЯО «КБ № 2», Ярославль, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

**Введение:** ишемические инсульты (ИИ) в молодом возрасте являются одной из актуальных проблем современной действительности, поскольку развиваются у лиц трудоспособного возраста. Эти сосудистые катастрофы имеют большое экономическое значение. Лакунарный инсульт (ЛИ) вследствие окклюзии мелких сосудов — один из основных подтипов ИИ с многообразными модифицируемыми факторами риска его развития.

**Цель исследования:** оценить основные факторы риска, особенности течения инсульта и состояние эндотелиальной функции у мужчин молодого возраста (18–50 лет) с ЛИ.

**Материал и методы:** в исследование было включено 46 мужчин в возрасте 18–50 лет с ЛИ. Для объективизации степени выраженности имеющихся клинических симптомов и оценки тяжести ИИ использовались шкала оценки неврологического дефицита NIHSS, модифицированная шкала Рэнкина и индекс мобильности Ривермид. Больным проводились компьютерная и/или магнитно-резонансная томография головного мозга, ультразвуковое исследование и дуплексное сканирование сосудов шеи и головы, ЭКГ, эхокардиоскопия и лабораторное обследование. Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия использовалась ультразвуковая манжеточная проба (МП).

**Результаты исследования:** у обследованных пациентов основными факторами риска были артериальная гипертензия (АГ) (97,8 %), курение (67,4 %), дислипидемия (41,3 %) и ожирение (8,7 %). При этом сочетание АГ и курения отмечалось в 67,4% случаев, сочетание АГ, курения и регулярного употребления алкоголя — в 17,4 % случаев, атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы — в 56,5 % случаев. В 22,2 % случаев наблюдались изолированные стенозы общей сонной артерии (ОСА), степень которых варьировала от 20 до 35 %, в 50 % — стенозы внутренней сонной артерии (ВСА) (от 20 до 40 %) и в 33,3 % — сочетанные стенозы в бассейнах ОСА и ВСА (от 25 до 60 %). Ультразвуковая МП выявила нарушение в виде снижения вазомоторной реактивности у 20 (58,8 %) из 34 обследованных. **Заключение:** у мужчин в возрасте 18–50 лет с ЛИ выявляются множественные модифицируемые факторы риска. Ультразвуковые признаки дисфункции эндотелия выявлены более чем у половины пациентов.

**Ключевые слова:** лакунарный инсульт, молодой возраст, модифицируемые факторы риска, эндотелиальная дисфункция, ультразвуковая манжеточная проба

Для цитирования: Пизов Н.А., Баранова Н.С., Пизова Н.В., Бакучева М.В. Лакунарный инсульт у мужчин молодого возраста. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):614–619. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-10-1.

## Lacunar stroke in young male patients

N.A. Pizov<sup>1</sup>, N.S. Baranova<sup>2</sup>, N.V. Pizova<sup>2</sup>, M.V. Bakucheva<sup>1</sup><sup>1</sup>CliniCal Hospital No. 2, Yaroslavl, Russian Federation<sup>2</sup>Yaroslavl State MediCal University, Yaroslavl, Russian Federation

Background: ischemic strokes at a young age are one of the urgent problems of modern reality, since they occur in persons of working age. These vascular catastrophes are of great economic importance. Lacunar stroke (LS), or small vessel occlusion, is one of the main ischemic stroke (IS) subtypes with a variety of modifiable risk factors for its development.

Aim: to evaluate the main risk factors, the stroke patterns and the endothelial function state in young male patients (18–50 y.o.) with LS. Patients and Methods: 46 male patients aged 18 – 50 y.o. with LS were included in the study. The NIHSS neurological deficit assessment scale, the Modified Rankin Scale and the Rivermead Mobility Index were used to objectify the severity of existing clinical symptoms and assess the IS severity. The patients underwent brain CT and / or MRI, ultrasound and duplex scanning of neck and head vessels, ECG, ECHO cardioscopy and laboratory examination. Shoulder ultrasound (SU) was used to assess the endothelial vasomotor function.

Results: in the examined patients, the main risk factors were hypertension (97.8 %), smoking (67.4 %), dyslipidemia (41.3 %) and obesity (8.7 %). At the same time, the combination of hypertension and smoking was noted in 67.4 % of cases, the combination of hypertension, smoking and regular alcohol consumption — in 17.4 % of cases, atherosclerosis of the major arteries of the head — in 56.5 % of cases. Isolated common carotid artery (CCA) stenosis was observed in 22.2 % of cases, the degree of which varied from 20 to 35 %, in 50 % — internal carotid artery (ICA) stenosis (20–40 %) and in 33.3 % — combined stenoses of the CCA and ICA (25–60 %). SU revealed a disorder in the form of a decreased vasomotor reactivity in 20 (58.8 %) of the 34 examined patients.

Conclusion: in male patients aged 18–50 y.o. with LS, multiple modifiable risk factors were identified. Ultrasound signs of endothelial dysfunction were detected in more than half of the patients.

**Keywords:** lacunar stroke, young age, modifiable risk factors, endothelial dysfunction, shoulder ultrasound

For citation: Pizov N.A., Baranova N.S., Pizova N.V., Bakucheva M.V. Lacunar stroke in young male patients. Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):614–619 (in Russ.). DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-10-1.

## Введение

Во всем мире ежегодно более 2 млн молодых людей страдают от ишемических инсультов (ИИ) [1, 2]. Инсульт у молодых (от 18 до 50 лет) людей составляет примерно 10–14 % всех ИИ в странах с высоким уровнем дохода [3, 4]. Инсульты в молодом возрасте связаны с высокой ранней смертностью [5] и инвалидностью [6] и для взрослых трудоспособного возраста имеют особенно большое экономическое значение [7].

Согласно классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [8] выделяют несколько патогенетических подтипов ИИ. Лакунарный инсульт (ЛИ), вследствие окклюзии мелких сосудов составляет четверть всех ИИ [9]. Развитие ЛИ связано с окклюдующим поражением одной из перфорантных артерий. Эти окклюзии развиваются в результате деструкции микрососудов (липогиалиноз или артериолосклероз) или на фоне локального атеросклеротического процесса [10]. G. Lammie et al. [11] представили данные патоморфологического исследования 70 препаратов головного мозга с верифицированной микроангиопатией перфорантных артерий, в которых морфологические изменения были одинаковыми в виде концентрических гиалиновых утолщений стенок малых сосудов с одновременным сужением их просвета (липогиалиноз). В настоящее время, согласно классификации (критериям) TOAST, к ЛИ относят ИИ, имеющие следующие характеристики: один из классических лакунарных синдромов и отсутствие симптомов поражения коры головного мозга; сахарный диабет (СД) или артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе свидетельствуют в пользу диагноза; очаги поражения в стволе или подкорковом веществе диаметром < 1,5 см или отсутствие изменений при компьютерной томографии (КТ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ); отсутствие критериев инсульта вследствие поражения крупных сосудов или кардиоэмболии [8].

В странах Европы, по данным различных исследований, частота ЛИ у лиц молодого возраста варьирует от 3–5 до 16–22 % [12–17]. По нашим данным, среди 145 мужчин и женщин в возрасте 18–45 лет ЛИ встречался у 24 % [18].

**Цель исследования:** оценить основные факторы риска, особенности течения инсульта и состояние эндотелиальной функции у мужчин молодого возраста (18–50 лет) с ЛИ.

## Материал и методы

Проведено клинико-инструментальное исследование 46 мужчин молодого возраста с ЛИ. Для оценки выраженности клинических симптомов и тяжести ИИ использовались общепринятые шкалы: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), модифицированная шкала Рэнкина и индекс мобильности Ривермид [19–21].

Критерии включения в исследование: мужчины в возрасте 18–50 лет, поступившие в региональный сосудистый центр с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, лакунарный подтип»; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Из факторов риска анализировались наличие АГ, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда в анамнезе, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, курение (длительность и количество выкуриваемых сигарет в день), СД, дислипидемия, регулярное употребление алкоголя, в том числе накануне развития инсульта.

Дислипидемия определялась, когда в сыворотке крови натошак выявлялись уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л и уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 3,4 ммоль/л [22].

Всем пациентам при поступлении проведены КТ головного мозга, при необходимости — МРТ, ультразвуковое исследование и дуплексное сканирование сосудов шеи и головы, ЭКГ, эхокардиоско-

пия, биохимическое исследование крови, исследование крови на липидный спектр, коагулограмма, анализ крови на ВИЧ, сифилис, ревмопробы.

Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия использовалась ультразвуковая манжеточная проба (МП) по методике D.S. Celermajer et al. [23] с исследованием потокозависимой вазодилатации плечевой артерии (ПА) (эндотелий-опосредованная реакция). Потокозависимая дилатация ПА рассчитывалась как отношение изменения диаметра ПА в течение реактивной гиперемии ( $d_{\max}$ ) к диаметру ПА в исходном состоянии ( $d_{\text{исх}}$ ), выраженному в процентах [24]. Нормальной реакцией ПА в пробе с реактивной гиперемией считается ее дилатация более чем на 10 % от исходного диаметра, а вазодилатация менее 10 % или вазоконстрикция рассматриваются как патологические состояния [25, 26].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 26 от 11.10.2018) и проведено с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), методов описательной статистики. Данные по группам представлены в виде среднего ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $\delta$ ) в выборке для количественных переменных, а в выборке для качественных переменных указывались абсолютное значение и частота встречаемости (%).

## Результаты исследования

В исследование было включено 46 мужчин в возрасте от 22 до 50 лет (средний возраст  $41,4 \pm 6,4$  года) с ЛИ, среди которых с первичным инсультом было 38 (82,6 %) больных, с повторным — 8 (17,4 %). Средний возраст при первичном инсульте составил  $41,1 \pm 6,4$  года, при повторном —  $43,3 \pm 5,3$  года. В группе в целом ИИ в 63 % случаев

развивался в бассейнах левой или правой средних мозговых артерий, в 26,1 % — в бассейне задней мозговой артерии, в 6,5 % — в бассейне передней мозговой артерии и в 4,4 % — в вертебрально-базилярной системе. На момент поступления в среднем степень выраженности неврологических изменений по шкале NIHSS у пациентов составила  $4,85 \pm 2,5$  балла; средний балл по шкале Рэнкина, оценивающий степень инвалидизации после инсульта, составил  $3,7 \pm 0,83$ ; среднее значение индекса мобильности Ривермид —  $3,88 \pm 3,74$  балла.

Основными факторами риска у пациентов с ЛИ были АГ ( $n = 45$ , 97,8 %), при этом регулярно принимали антигипертензивные средства 7 (15,6 %) пациентов. Другие факторы риска включали курение (67,4 %), дислипидемию (41,3 %), ожирение (8,7 %) и СД 1 типа (2,2 %,  $n = 1$ ) и 2 типа (4,3 %,  $n = 2$ ). Атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы (МАГ) встречалось у 56,5 % больных. Сочетание АГ и курения отмечалось в 67,4 % случаев, сочетание АГ, курения и регулярного употребления алкоголя — в 17,4 % случаев. Оба пациента с СД 2 типа имели АГ (регулярно принимали антигипертензивные препараты) и были курильщиками. Пациент с СД 1 типа не курил, не употреблял алкоголь и не имел АГ.

Атеросклеротическое поражение сонных артерий локализовалось преимущественно в области бифуркации общей сонной артерии (ОСА) с переходом на устья внутренней сонной артерии (ВСА), дистальные отделы при

этом оставались проходимыми. Атеросклеротические бляшки в области бифуркации ОСА справа выявлялись у 12 (46,2 %) пациентов, слева — у 11 (42,3 %), при этом у 8 больных они были двусторонними. Степень стеноза варьировала от 45 до 80 %. В группе в целом стенозы ОСА и ВСА встречались в 39,1 % случаев. Среди пациентов со стенозами изолированные стенозы ОСА отмечались в 22,2 % случаев (от 20 до 35 %), стенозы ВСА — в 50 % (от 20 до 40 %), а сочетанные стенозы в бассейнах ОСА и ВСА — в 33,3 % (от 25 до 60 %) случаев.

Средняя величина комплекса интима-медиа в ОСА составила  $1,01 \pm 0,33$  мм. По данным эхокардиоскопии уплотнение аорты регистрировалось у 25 (54,3 %) больных. Показатели липидного спектра сыворотки крови представлены в таблице.

«Острые» очаги инфаркта головного мозга  $< 1,5$  см на момент поступления по данным КТ/МРТ выявлялись у всех (100 %) пациентов: корково-подкорковая локализация была у 84,8 %, корковая — у 8,7 %, стволовая — у 4,3 % и в области мозжечка — у 2,2 %.

При рассмотрении отдельно подгруппы с повторным ИИ оказалось, что средний возраст этих пациентов составил  $43,3 \pm 5,3$  года и они были старше пациентов с первичным инсультом. Все эти пациенты имели АГ и регулярно принимали антигипертензивные препараты, курили от 10 до 40 сигарет в день, трое (37,5 %) из них регулярно употребляли алкоголь. На момент поступления у паци-

ентов с повторными ИИ средняя степень выраженности неврологических изменений по шкале NIHSS была выше —  $6 \pm 3,7$  балла, отражая большую тяжесть неврологических симптомов, чем при первичном инсульте (4,7 балла); также был выше средний балл по шкале Рэнкина —  $4 \pm 0,87$  (при первичном —  $3,6 \pm 0,81$ ) и средний индекс мобильности Ривермид составил  $3,1 \pm 3,3$  балла (при первичном —  $4,03 \pm 3,4$ ).

При проведении ультразвуковой МП исходная скорость ( $V_{исх}$ ) по ПА у пациентов с ЛИ составила  $64 \pm 0,4$  см / с, исходный диаметр ( $d_{исх}$ ) ПА —  $4,47 \pm 0,26$  мм. После МП  $V_{max}$  по ПА у пациентов с ЛИ составила  $157 \pm 2,3$  см / с,  $d_{max}$  ПА —  $4,85 \pm 0,33$  мм. Значения  $V_{max}$  по ПА выросли в среднем на  $146,2 \pm 27,6$  %. Степень максимального расширения ПА после МП у пациентов с ИИ составила  $8,47 \pm 3,59$  %. Нормальной реакцией считалась дилатация ПА на фоне реактивной гиперемии более чем на 10 % от исходного диаметра, недостаточная вазодилатация регистрировалась при приросте диаметра от 3 до 10 %, вазоконстрикция — при приросте менее 2,9 % [23, 27]. Среди пациентов с ЛИ нормальная реакция ПА в пробе с реактивной гиперемией с ее дилатацией более чем на 10 % от исходного диаметра выявлялась в 41,1 % ( $n = 14$ ) случаев, вазодилатация менее 10 % — в 47,1 % ( $n = 16$ ) и вазоконстрикция — в 11,8 % ( $n = 4$ ) случаев. Ультразвуковая МП выявила нарушение в виде снижения вазомоторной реактивности у 20 (58,8 %) из 34 обследованных.

Таблица. Показатели липидного спектра сыворотки крови у мужчин молодого возраста с ЛИ ( $n = 46$ )

Показатель	Содержание	Норма
Холестерин (ХС), ммоль/л	$4,72 \pm 1,27$	3,1 – 5,2
Триглицериды, ммоль/л	$1,68 \pm 0,88$	0,14 – 1,82
ЛПВП, ммоль/л	$1,37 \pm 1,2$	$> 1,68$
ЛПНП, ммоль/л	$2,79 \pm 0,95$	$< 3,9$
Коэффициент атерогенности (КА)	$3,03 \pm 1,25$	$< 3,0$



## Обсуждение

Инсульт является второй по частоте причиной смерти в возрасте старше 60 лет и пятой — среди лиц в возрасте от 15 до 59 лет, согласно данным Всемирной организации здравоохранения [28]. За последние 2–3 десятилетия заболеваемость ИИ возросла во всем мире. Наиболее часто используемый возрастной диапазон определения инсульта в молодом возрасте составляет 18–49 лет [29]. Возросла частота инсульта у молодых пациентов [30]. По данным Датского национального регистра пациентов, частота первичных госпитализаций по поводу ИИ и транзиторной ишемической атаки у молодых людей значительно возросла с середины 1990-х годов, в то время как частота госпитализаций по поводу внутримозгового кровоизлияния и субарахноидального кровоизлияния остается стабильной [31]. Наблюдается преобладание мужчин с данной патологией, хотя чаще встречается у женщин моложе 30 лет [3, 14].

Большая часть данных литературы указывает на то, что традиционные факторы риска — АГ, СД и дислипидемия по-прежнему являются наиболее распространенными, причем АГ занимает первое место. Другие факторы риска среди молодых людей с ИИ включают курение, чрезмерное употребление алкоголя, употребление наркотиков, использование оральных контрацептивов и мигрень [32].

По полученным результатам, в нашем исследовании средний возраст пациентов с ЛИ с первичным инсультом составил  $41,1 \pm 6,4$  года, с повторным —  $43,3 \pm 5,3$  года, что согласуется с данными других исследований [33, 34].

Среди обследованных пациентов основными факторами риска были АГ (97,8 %), курение (67,4 %), дислипидемия (41,3 %) и ожирение (8,7 %). При этом сочетание АГ и курения отмечалось в 67,4 % случаев, сочетание АГ, курения и регулярного употребления алкоголя — в 17,4 % случаев. Атеросклеротическое поражение МАГ встречалось в 56,5 % случаев. В 22,2 %

случаев наблюдались изолированные стенозы ОСА, степень которых варьировала от 20 до 35 %, в 50 % — стенозы ВСА (от 20 до 40 %) и в 33,3 % — сочетанные стенозы в бассейнах ОСА и ВСА (от 25 до 60 %). Эти результаты сопоставимы с данными других исследований [3, 30, 35, 36–38]. В недавно опубликованном исследовании A. Schwarzwald et al. [39] показано, что среди 689 пациентов 16–55 лет без учета подтипа ИИ у мужчин (они составили 60,8 %) были более распространены следующие модифицируемые факторы риска: дислипидемия (57,9 %), курение (45,0 %), избыточная масса тела (40,3 %). По данным R. Renna et al. [33], все пациенты молодого возраста с ЛИ страдали АГ и большинство из них имели дополнительные факторы риска. Также отмечено, что частота АГ, СД и дислипидемии увеличивалась с возрастом [34]. В некоторых сериях у молодых пациентов с ИИ употребление алкоголя было описано как один из основных факторов риска [13, 16, 40, 41], как и в нашем исследовании.

Недавняя работа в области ЛИ, связанного с окклюзией мелких сосудов, была сосредоточена на выяснении двух патогенетических механизмов: эндотелиальной дисфункции и нарушения гематоэнцефалического барьера [42], при этом эндотелиальная дисфункция может быть наиболее важной для развития ЛИ. Эндотелий регулирует тонус сосудов, фибринолиз/коагуляцию, участвует в воспалении и в ангиогенезе. Его дисфункция отражает сдвиг в сторону сосудосуживающего, прокоагуляционного, провоспалительного и пролиферативного эффектов [43]. Считается, что АГ является наиболее важным фактором, вызывающим эндотелиальную дисфункцию [44, 45]. Эндотелий подвергается структурным и функциональным повреждениям. Дальнейшее повреждение приводит к нарушению ауторегуляции, сосудистой вазодилатации, способствуя ухудшению церебральной перфузии [44]. Стенка сосуда утолщается, поскольку соединительная

ткань заменяет нормальные слоистые стенки с окончательным сужением просвета, тромбозом и окклюзией [42].

При проведении МП восстановление кровотока по ПА после ее окклюзии приводит к временному увеличению напряжения сдвига, что, в свою очередь, в норме сопровождается высвобождением из эндотелия ряда веществ, обладающих вазодилаторной активностью, что и обуславливает увеличение диаметра ПА [23, 24]. В исследованиях [46, 47] у молодых пациентов со спонтанным расслоением МАГ и у пациентов среднего возраста с ИИ были выявлены нарушения потокоопосредованной вазодилатации. В недавно опубликованной работе [48] отмечено наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с инсультом в возрасте от 18 до 49 лет.

В нашей выборке у мужчин в возрасте 18–50 лет нарушение потокоопосредованной вазодилатации наблюдалось в 58,8 % случаев (у 20 из 34 обследованных). Степень максимального расширения ПА после МП у наших пациентов с ЛИ составила  $8,47 \pm 3,59$  %. Полученные нами данные указывают на наличие ультразвуковых признаков эндотелиальной дисфункции. Это сопоставимо с данными предыдущих исследований, однако в этих работах пациенты были более старшего возраста [24, 49]. Выявленные нами ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции у мужчин с ЛИ в более молодом возрасте, у большинства из которых была АГ (97,8 %), соответствуют данным о взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и АГ [24, 50, 51]. Показано, что АГ способствует развитию функциональных нарушений в эндотелии сосудов и в то же время сама является их следствием [52]. Несколько исследований, посвященных молодым людям без инсульта, показали, что мужской пол, отягощенная наследственность, увеличение возраста, массы тела, употребление алкоголя, курение, СД и нарушение липидного обмена были связаны с эндотелиальной

дисфункцией [53–55]. Поэтому можно сказать, что основная стратегия врачебной работы — это массовый охват населения скринингом на наличие данных факторов риска и пристальное внимание к выявленным пациентам, а также работа по снижению факторов риска у данной группы лиц [56].

### Заключение

Таким образом, у мужчин молодого возраста (18–50 лет) с ЛИ основными факторами риска являются АГ, курение, употребление алкоголя и дислипидемия, причем у большинства из них отмечалось наличие сразу нескольких модифицируемых факторов риска. Более чем у

половины пациентов с ЛИ выявлено нарушение потокоопосредованной вазодилатации, что говорит о наличии эндотелиальной дисфункции. Высокая частота традиционных факторов риска у молодых пациентов подчеркивает необходимость оптимизации планов первичной и вторичной профилактики.

### Список литературы:

1. Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M. et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 2016;15:913–924. DOI:10.1016/S1474-4422(16)30073-4.
2. Béjot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Méd.* 2016;45:e391–e398. DOI:10.1016/j.lpm.2016.10.003.
3. Putaala J., Metso A.J., Metso T.M. et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009;40:1195–1203. DOI:10.1161/STROKEAHA.108.529883.
4. George M.G., Tong X., Kuklina E.V., Labarthe D.R. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. *Ann Neurol.* 2011;70:713–721. DOI:10.1002/ana.22539.
5. Rutten - Jacobs L.C., Arntz R.M., Maaijwee N.A. et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA.* 2013;309:1136–1144. DOI:10.1001/jama.2013.842.
6. Palmcrantz S., Widen Holmqvist L., Sommerfeld D.K. Young individuals with stroke: a cross sectional study of long-term disability associated with self-rated global health. *BMC Neurol.* 2014;14:20. DOI:10.1186/1471-2377-14-20.
7. Edwards J.D., Kapoor A., Linkewich E., Swartz R.H. Return to work after young stroke: a systematic review. *Int J Stroke.* 2018;13:243–256. DOI:10.1177/1747493017743059.
8. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993;24:35–41. DOI:10.1161/01.STR.24.1.35.
9. Bamford J., Sandercock P., Jones L., Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1987;18:545–551. DOI:10.1161/01.str.18.3.545.
10. Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol (Berl).* 1968;12:1–15. DOI:10.1007/BF00685305.
11. Lammie G.A., Brannan F., Slattery J., Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke* 1997;28(11):2222–2229. DOI:10.1161/01.str.28.11.2222.
12. Rasura M., Spalloni A., Ferrari M. et al. A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neurol.* 2006;13:146–152. DOI:10.1111/j.1468-1331.2006.01159.
13. Varona J.F., Guerra J.M., Bermejo F. et al. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol.* 2007;57:212–218. DOI:10.1159/000099161.
14. Cerrato P., Grasso M., Imperiale D. et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18:154–159. DOI:10.1159/000079735.
15. Jovanovic D.R., Beslac - Bumbasirevic L., Raicevic R. et al. Etiology of ischemic stroke among young adults of Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65:803–809. DOI:10.2298/VSP0811803J.
16. Spengos K., Vemmos K. Risk factors, etiology, and outcome of first-ever ischemic stroke in young adults aged 15 to 45 — the Athens Young Stroke Registry. *Eur J Neurol.* 2010;17(11):1358–1364. DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.03065.
17. Tancredi L., Martinelli Boneschi F., Braga M. et al. Stroke care in young patients. *Stroke Res Treat.* 2013;2013:715380. DOI:10.1155/2013/715380.
18. Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В., Баранова Н.С. Традиционные и редкие причины ишемического инсульта у лиц 18–50 лет. *Consilium Medicum.* 2021;23(2):122–126. DOI:10.26442/20751753.2021.2.200651. [Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V., Baranova N.S. Traditional and rare causes of ischemic stroke in 18 to 50-year old persons. *Consilium Medicum.* 2021;23(2):122–126 (in Russ.)]. DOI:10.26442/20751753.2021.2.200651.
19. Goldstein L.B., Bertels C., Davis J.N. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol.* 1989;46(6):660–662. DOI:10.1001/archneur.1989.00520420080026.
20. Gao Y., Wang Y., Li D. et al. Disability assessment in stroke: Relationship among the pictorial-based Longshi Scale, the Barthel Index, and the modified Rankin Scale. *Clin Rehab.* 2020;35:606–613. DOI:10.1177/0269215520975922.
21. Lennon S., Johnson L. The modified Rivermead Mobility Index: validity and reliability. *Disabil Rehabil.* 2000;22(18):833–839. DOI:10.1080/09638280050207884.
22. Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю. Факторы риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(4):38–44. DOI:10.14412/2074-2711-2023-4-38-44. [Maksimova M. Yu., Sazonova V. Yu. Risk factors for ischemic stroke in men and women aged 45–74 years. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2023;15(4):38–44 (in Russ.)]. DOI:10.14412/2074-2711-2023-4-38-44.
23. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111–1115. DOI:10.1016/0140-6736(92)93147-f.
24. Домашенко М.А., Четкин А.О., Сулина З.А. Ультразвуковая оценка дисфункции эндотелия у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2007;2:73–81. [Domashenko M.A., Chechetkin A.O., Suslina Z.A. Ultrasound Endothelium Dysfunction Assessment in Patients with Acute Period of an Ischemic Insult. *Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika.* 2007;2:73–81 (in Russ.)].



25. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1235–1241. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00327-4.
26. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 109(23 Suppl 1):III27–32. DOI:10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.
27. Прибылова Н.Н., Беззубцева М.В., Прибылов С.А. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью в остром периоде ишемического инсульта. *Трудный пациент.* 2016;14(6-7):17–20. [Pribylova N.N., Bezzubtseva M.V., Pribylov S.A. et al. Endothelial Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension and Acute Ischemic Stroke. *Trudnyi Patsient.* 2016; 14(6-7):17–20 (in Russ.)].
28. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):e6–e245. DOI:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
29. Ekker M.S., Boot E.M., Singhal A.B. et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):790–801. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30233-3.
30. Boot E., Ekker M.S., Putaala J. et al. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(4):411–417. DOI:10.1136/jnnp-2019-322424.
31. Tibæk M., Dehlendorff C., Jørgensen H.S. et al. Increasing incidence of hospitalization for stroke and transient ischemic attack in young adults: a registry-based study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5):e003158. DOI:10.1161/JAHA.115.003158.
32. Namaganda P., Nakibuuka J., Kaddumukasa M., Katabira E. Stroke in young adults, stroke types and risk factors: a case control study. *BMC Neurol.* 2022;22(1):335. DOI:10.1186/s12883-022-02853-5.
33. Renna R., Pilato F., Profice P. et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(3):e221–227. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.008.
34. Ohya Y., Matsuo R., Sato N. et al. Investigators for Fukuoka Stroke Registry. Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study. *PLoS One.* 2022;17(7):e0268481. DOI:10.1371/journal.pone.0268481.
35. Maaijwee N.A.M.M., Rutten – Jacobs L.C.A., Schaapsmeeders P. et al. Ischaemic stroke in young adults: Risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(6):315–325. DOI:10.1038/nrneurol.2014.72.
36. Aigner A., Grittner U., Rolfs A. et al. Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults. *Stroke.* 2017;48(7):1744–1751. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.016599.
37. Rolfs A., Fazekas F., Grittner U. et al. Acute cerebrovascular disease in the young: The stroke in young fabry patients study. *Stroke.* 2013;44(2):340–349. DOI:10.1161/STROKEAHA.112.663708.
38. Zhang B., Pu S., Zhang W. et al. Sex differences in risk factors, etiology, and short-term outcome of cerebral infarction in young patients. *Atherosclerosis.* 2011;216(2):420–425. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.002.
39. Schwarzwald A., Fischer U., Seiffge D. et al. Impact of sex in stroke in the young. *PLoS One.* 2023;18(3):e0274722. DOI:10.1371/journal.pone.0274722.
40. Khan F.Y. Risk factors of young ischemic stroke in Qatar. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(9):770–773. DOI:10.1016/j.clineuro.2007.07.006.
41. Dharmasaroja P.A., Muengtawepong S., Lechawanich C., Pattaraarchachai J. Causes of ischemic stroke in young adults in Thailand: a pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20(3):247–250. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.004.
42. Caplan L.R. Lacunar Infarction and Small Vessel Disease: Pathology and Pathophysiology. *J Stroke.* 2015;17(1):2. DOI:10.5853/jos.2015.17.1.2.
43. Poggesi A., Pasi M., Pescini F. et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):72–94. DOI:10.1038/jcbfm.2015.116.
44. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):483–497. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
45. Regenhardt R.W., Das A.S., Ohtomo R. et al. Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(8):2079–2097. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.006.
46. Lucas C., Lecroart J.L., Gautier C. et al. Impairment of endothelial function in patients with spontaneous cervical artery dissection: evidence for a general arterial wall disease. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17:170–174. DOI:10.1159/000075787.
47. Omisore A.D., Ayoola O.O., Ibitoye B.O. et al. Sonographic evaluation of endothelial function in brachial arteries of adult stroke patients. *J Ultrasound Med.* 2017;36:345–351. DOI:10.7863/ultra.16.03100.
48. Martinez – Majander N., Gordin D., Joutsi – Korhonen L. et al. Endothelial Dysfunction is Associated With Early-Onset Cryptogenic Ischemic Stroke in Men and With Increasing Age. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(14):e020838. DOI:10.1161/JAHA.121.020838.
49. Deplanque D., Lavallee P.C., Labreuche J. et al. Cerebral and Extracerebral Vasoreactivity in Symptomatic Lacunar Stroke Patients: A Case-Control Study. *Int J Stroke.* 2013;8(6):413–421. DOI:10.1111/j.1747-4949.2011.00755.x.
50. Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Горностаева Г.В. и др. Функция эндотелия у больных с начальными клиническими проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(4):10–15. [Varakin Yu.Ya., Gnedovskaya E.V., Gornostaeva G.V. et al. Endothelial function in patients with initial clinical manifestations of chronic cerebrovascular pathology in arterial hypertension. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2013;7(4):10–15 (in Russ.)].

Полный список литературы находится в редакции



## Результаты комплексного лечения больных с радикулопатией и радикулоишемией, обусловленной патологией межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника, с включением препарата нейромидин



Л.А. Дзяк, Н.А. Зорин, А.Г. Кириченко, А.Н. Шульга, П.А. Хаитов, В.М. Сук  
Днепропетровский государственный медицинский университет,  
Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова

Неврологические проявления дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника являются одной из актуальных проблем неврологии [2, 4]. По данным ВОЗ, у 50–80 % населения земного шара выявляют вертеброгенную патологию, в последние годы наметилась тенденция к увеличению заболеваемости. Пациенты с неврологическими проявлениями вертеброгенных заболеваний составляют почти 50 % всех госпитализированных в неврологический стационар, длительность заболевания с ограничением трудоспособности из-за выраженности болевого синдрома составляет в среднем 4 мес.

В связи с этим поиск и внедрение в практику эффективных и безопасных способов лечения таких больных является одной из важных задач как нейрофармакологов, так и представителей практической медицины – неврологов.

В последние годы значительно возрос интерес исследователей к препаратам комплексного действия, влияющих на различные стороны нейромедиаторных процессов. Одним из таких препаратов является нейромидин (действующее вещество амиридин) производства АО Олайнский химико-фармацевтический завод («Олайнфарм», Латвия), в основе действия которого лежит сочетание двух молекулярных механизмов – блокады проницаемости мембраны для калия и ингибирования активности холинэстеразы.

Препарат нейромидин ввиду универсального нейронального механизма действия:

- позволяет целенаправленно регулировать разносторонние медиаторные процессы;
- обладает полисинаптическим действием, т.е. оказывает влияние как на пре-, так и постсинаптические звенья передачи импульса;
- способствует усилению проводимости нервного волокна,

причем, влияет в терапевтических дозах лишь при ослаблении либо угнетении функции нервной или мышечной систем;

- фармакологические эффекты реализуются путем физиологических, природных механизмов, коррекции нейрональных нарушений [1];
- с влиянием амиридина на проницаемость мембраны для натрия можно связать его седативные и анальгезирующие свойства.

Таким образом, с учетом патогенетических механизмов радикулопатии и радикулоишемии, обусловленной патологией межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника, а также фармакологических возможностей препарата нейромидин показано его назначение при неврологических проявлениях вертеброгенной патологии.

Целью работы явилась оценка терапевтической эффективности препарата нейромидин (действующее вещество амиридин) в комплексном лечении больных с ра-

дикулопатией и радикулоишемией, обусловленной патологией межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника.

**Материалы и методы исследования.** Проведен анализ результатов лечения 60 больных с неврологическими проявлениями вертеброгенной патологии поясничного отдела позвоночника в отделении вертебрологии и заболеваний периферической нервной системы.

В основную группу включены 30 больных, в комплексе лечения которых применяли препарат нейромидин в суточной дозе 60 мг в течение 3 нед, в контрольную группу – 30 больных, которым произведена комплексная консервативная терапия с включением препарата прозерин 0,05 % 1 мл внутримышечно.

Учитывая противопоказания к применению препарата нейромидин, больных эпилепсией, с экстрапиримидными нарушениями, гиперкинезами, стенокардией, выраженной брадикардией, бронхиальной астмой, вестибулярными нарушениями,

повышенной чувствительностью к препарату, беременных в исследование не включали.

В основной группе радикулопатия диагностирована у 22, радикулоишемия – у 8 больных, в контрольной группе – соответственно у 21 и 9.

Мужчин было 57 %, женщин – 43 %. Возраст больных от 20 до 50 лет, в среднем, мужчин – (42±3,1) года, женщин – (38,1 ± 7,3) года. В исследование включали больных, у которых по данным компьютерной (КТ) или магниторезонансной томографии (МРТ) была верифицирована грыжа межпозвоночного диска. В 11 % наблюдений выявлена патология на уровне L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub>, в 44 % – L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub>, в 45 % – L<sub>V</sub>-S<sub>I</sub> позвонков. Наиболее распространенной грыжей оказалась медианная, парамедианная и фораминальная. Распределение больных основной группы в зависимости от типа грыжи представлено в табл. 1.

Распределение больных контрольной группы в зависимости от типа грыжи представлено в табл. 2.

Ведущими признаками компрессионных синдромов у больных с радикулопатией и радикулоишемией являлись болевой синдром, двигательные, чувствительные, вегетативно-сосудистые и трофические нарушения.

Для оценки терапевтической эффективности препарата нейромидин в комплексном лечении больных изучали интенсивность болевого синдрома, состояние двигательной активности, а также тяжесть сенсорных нарушений.

Выраженность радикулярного болевого синдрома изучали с использованием балльной системы оценки следующих признаков [3]:

0 – выраженная боль в покое, требующая применения анальгетиков;

1 балл – боль в покое, не требующая применения анальгетиков;

2 балла – выраженная боль при малейшей физической нагрузке (ходьбе, стоя), необходимо применение анальгетиков;

3 балла – легкая боль при нагрузке, не требующая применения анальгетиков;

Таблица 1. Тип грыжи и уровень поражения у больных основной группы

Тип грыжи, частота выявления (%)	Уровень поражения	Уровень выявления, %
Медианная (26)	LIII-LIV	4
	LIV-LV	10
	LV-SI	12
Парамедианная (59)	LIII-LIV	3
	LIV-LV	26
	LV-SI	30
Фораминальная (15)	LIII-LIV	2
	LIV-LV	6
	LV-SI	7

Таблица 2. Тип грыжи и уровень поражения у больных контрольной группы

Тип грыжи, частота выявления (%)	Уровень поражения	Уровень выявления, %
Медианная (27)	LIII-LIV	7
	LIV-LV	9
	LV-SI	11
Парамедианная (57)	LIII-LIV	5
	LIV-LV	23
	LV-SI	29
Фораминальная (16)	LIII-LIV	2
	LIV-LV	7
	LV-SI	7

4 балла – легкая боль при значительной физической нагрузке;  
5 баллов – отсутствие боли.

Состояние двигательной активности (мышечная сила) оценивали по пятибалльной шкале [3]:

Число баллов	Мышечная сила
0	Плегия
1	Визуально или пальпаторно определяемое сокращение мышц
2	Активные движения, которые не могут противостоять гравитационной силе
3	Активные движения, которые могут противостоять гравитационной силе
4	Активные движения в полном объеме, которые могут противостоять умеренному сопротивлению
5	Активные движения в полном объеме, которые могут противостоять сильному сопротивлению

Состояние чувствительной сферы (изменения поверхностной чувствительности) оценивали по пятибалльной шкале, позволяющей дифференцировать тяжесть сенсорных нарушений [3]:

Число баллов	Выраженность нарушений поверхностной чувствительности
0	Отсутствие чувствительности
1	Грубые нарушения чувствительности
2	Выраженные нарушения чувствительности
3	Незначительная гипестезия
4	Нормальная чувствительность

Электромиографическое исследование включало изучение следующих показателей:

- скорости проведения импульса по сенсорным волокнам (СРВС);
- скорости проведения импульса по двигательным волокнам (СРВМ);

- М-ответ с мышцы, иннервируемой данным нервом;
- Н-рефлекс;
- амплитуда произвольного мышечного сокращения (АП).

Для выявления пораженного сегмента тестировали следующие мышцы:

- уровень L<sub>II</sub>-L<sub>III</sub> – подвздошно-поясничная, тонкая, четырехглавая мышца бедра, большая длинная и короткая приводящие мышцы бедра;
- уровень L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub> – подвздошно-поясничная, передняя большеберцовая, четырехглавая мышца бедра, большая, длинная и короткая приводящие мышцы бедра;
- уровень L<sub>V</sub>-S<sub>I</sub> – двуглавая мышца бедра, длинный разгибатель пальцев, задняя большеберцовая, икроножная, камбаловидная мышцы.

Используемый в работе комплексный подход (клинический, электромиографический методы исследования) позволил уточнить не только уровень поражения корешков, но и характер нарушений в рефлекторной дуге – ее сенсорной или двигательной части.

**Результаты и их обсуждение.**

Исследование в запланированном режиме закончили все пациенты. Коэффициент «приверженности лечению» составил 100 %.

Результаты лечения анализировали с учетом динамики неврологических нарушений и данных электромиографических исследований. При динамической оценке выраженности радикулярного болевого синдрома отмечено достоверное улучшение показателей у больных основной группы по сравнению с таковыми в контрольной (табл. 3).

Такая же направленность выявлена при оценке в динамике показателей, характеризующих двигательную активность и степень выраженности сенсорных нарушений (табл. 4, 5).

Таким образом, по данным проведенных клинических исследований радикулярный болевой синдром, а также нарушения чувствительности, более выраженные при радикулопатии, регрессиро-

Таблица 3. Динамика выраженности двигательных нарушений у пациентов под влиянием лечения

Группа больных	Нозологическая форма	Выраженность двигательных нарушений, баллов (M±m)	
		до лечения	после лечения
Основная	Радикулопатия	3,0±0,21	4,9±0,01*
	Радикулоишемия	2,0±0,22	4,7±0,1*
Контрольная	Радикулопатия	3,0±0,23	4,0±0,15
	Радикулоишемия	2,0±0,3	4,0±0,11

Примечание \* – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми контрольной группе (P<0,05)

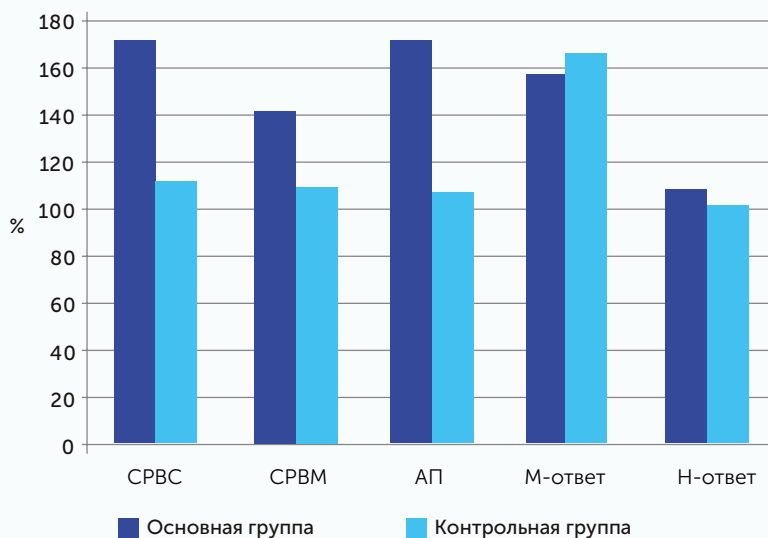


Рисунок. Динамика показателей электромиографии до и после лечения (% по отношению к исходному уровню)

вали в большей степени у больных основной группы. Такая же тенденция, но менее выраженная, отмечена и при оценке двигательных нарушений, которые были более тяжелыми при радикулоишемии.

После применения нейромидина отмечено более значимое, чем в контроле, увеличение скорости проведения импульса по сенсорным (в 1,6 раза) и моторным (в 1,3 раза) волокнам, амплитуда произвольного сокращения мышц увеличилась в 1,5 раза (см. рисунок).

Все это свидетельствовало о существенном объективном улучшении функций нервной проводимости по пораженному корешковому и нисходящему нервам при включении в комплекс консервативного лечения препарата нейромидин.

Побочные эффекты (гиперсаливация, брадикардия, головокружение, тошнота, рвота), при применении препарата нейромидин не отмечены.

**Выводы.**

1. Препарат нейромидин может быть использован в лечении корешковых и корешково-сосудистых нарушений, патологии межпозвоночных дисков.
2. Отмечено достоверное влияние препарата на двигательные и чувствительные нарушения.
3. Препарат нейромидин оказывает аналгезирующий эффект, способствуя уменьшению выраженности радикулярного болевого синдрома.
4. Полученные в ходе исследования данные позволяют рекомендовать препарат нейромидин для эффективного и безопасного лечения пациентов с неврологическими проявлениями (радикулонейропатией и радикулоишемией) вертеброгенной патологии.

Список литературы находится в редакции



# Нейромидин®

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от «24» февраля 2022 г. № РК-ЛС-5№022768

### Торговое наименование

Нейромидин®

### Международное непатентованное название

Ипидакрин

### Лекарственная форма, дозировка

Раствор для внутримышечного и подкожного введения  
5 мг/мл; 15 мг/мл

### Фармакотерапевтическая группа

Нервная система. Психоаналептики. Препараты против деменции. Антихолинэстеразные препараты. Ипидакрин  
Код АТХ N06DA05

### Показания к применению

В составе комплексной терапии

- заболевания периферической нервной системы (неврит, полиневрит, полиневропатия, полирадикулоневропатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии)
- заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы
- восстановительный период при органических поражениях центральной нервной системы, сопровождающихся двигательными нарушениями

### Перечень сведений, необходимых до начала применения

#### Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- эпилепсия
- экстрапиримидные заболевания с гиперкинезом
- стенокардия
- выраженная брадикардия
- бронхиальная астма
- закупорка кишечника или мочевыводящих путей
- склонность к вестибулярным расстройствам
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения
- период беременности и кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет (адекватные исследования по изучению безопасности лекарственного средства у детей не проведены)

#### Необходимые меры предосторожности при применении

Особые меры предосторожности не требуются.

#### Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Нейромидин усиливает седативный эффект в комбинации со средствами, угнетающими центральную нервную систему. Действие и побочные эффекты усиливаются при совместном применении с другими ингибиторами холинэстеразы и м-холинэстеразными средствами.

У больных с *Myasthenia gravis* увеличивается риск развития холинэргического криза на фоне применения других холинэстеразных средств.

- Возрастает риск развития брадикардии, если *вмано-* и *полиневропатия* различного генеза: внутримышечно или подкожно 1 мл

5 мг/мл или 1 мл 15 мг/мл раствора для инъекций 1-2 раза в день, курс лечения – 10-15 дней (в тяжелых случаях – до 30 дней). Далее лечение продолжают таблетированной формой препарата.

- миастения и миастенический синдром:** внутримышечно или подкожно 1 мл 5 мг/мл или 1 мл 15 мг/мл раствора для инъекций 1-3 раза в день, с дальнейшим переходом на таблетированную форму препарата. Общий курс лечения составляет 1-2 месяца. При необходимости лечение можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1-2 месяца.

Заболевания центральной нервной системы:

- бульбарные параличи и парезы:** внутримышечно или подкожно 1 мл 5 мг/мл или 1 мл 15 мг/мл раствора для инъекций 1-2 раза в день, курс лечения составляет 10-15 дней. Далее при возможности переходят на таблетированную форму препарата.
- восстановительный период при органических поражениях центральной нервной системы:** внутримышечно 1 мл 5 мг/мл или 1 мл 15 мг/мл раствора для инъекций 1-2 раза в день до 15 дней. Далее при возможности переходят на таблетированную форму препарата.

#### Метод и путь введения

Нейромидин 5 мг/мл и Нейромидин 15 мг/мл растворы для инъекций вводят внутримышечно или подкожно.

#### Длительность лечения

Дозы и длительность лечения определяются индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания.

#### Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

При тяжелой передозировке может развиваться «холинэргический криз» с **симптомами:** бронхоспазм, слезоточивость глаз, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, брадикардия, блокада сердца, аритмии, гипотензия, беспокойство, тревога, возбуждение, чувство страха, атаксия, неразборчивая речь, сонливость, слабость, конвульсии и кома. Симптомы могут быть слабо выражены. **Лечение:** симптоматическая терапия, используют м-холинэстеразы: атропин, тригексифенидил, метацин и др.

#### Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Если не введена очередная доза, следует ввести ее по возможности скорее, но не больше назначенной разовой дозы. Нельзя вводить двойную дозу для замещения пропущенной дозы.

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

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем применять лекарственный препарат.

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

Часто

- гиперсаливация, тошнота
- сердцебиение, брадикардия
- повышенное потоотделение

Нечасто

- повышенная бронхиальная секреция после применения высоких доз – головокружение, головная боль, слабость, сонливость, мышечные судороги, кожные аллергические реакции (зуд, сыпь), рвота

Редко

- боли в эпигастрии, понос

Неизвестно (нельзя определить на основании имеющихся данных)

- бронхоспазм
- реакции гиперчувствительности (включая аллергический дерматит, анафилактический шок, астму, токсический эпидермальный некролиз, эритему, крапивницу, свистящее дыхание, отек гортани, сыпь на месте инъекции)

Слюнотечение и брадикардию можно уменьшить м-холинэстеразами (атропин и др.). В этих случаях уменьшают дозу или кратковременно (на 1-2 дня) прерывают прием препарата.

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

#### Дополнительные сведения

##### Состав лекарственного препарата

1 мл раствора (1 ампула) содержит активное вещество – ипидакрин гидрохлорид (в пересчете на безводное вещество) 5 мг или 15 мг, **вспомогательные вещества:** 1 М хлороводородная кислота, вода для инъекций.

##### Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачная бесцветная жидкость.

#### Форма выпуска и упаковка

По 1 мл препарата в ампулы нейтрального стекла.

По 10 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

#### Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности!

#### Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту

#### Сведения о производителе

АО «Софарма»

ул. Илиенско шосе № 16, София 1220, Болгария

Тел.: +3592 405 5200, факс: +3592 9360 286

E-mail: [mail@sopharma.bg](mailto:mail@sopharma.bg)

#### Держатель регистрационного удостоверения

АО «Олайнфарм»

ул. Рупницу 5, Олайне, LV-2114, Латвия

Тел.: +371 67013705, факс: +371 67013777

E-mail: [olainfarm@olainfarm.com](mailto:olainfarm@olainfarm.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 АО «Олайнфарм»  
050009 г. Алматы, пр. Абая 151/115, офис 807  
Телефон / факс +7 727 333 46 52  
E-mail: [olainfarm.instr@mail.ru](mailto:olainfarm.instr@mail.ru)

DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59

## Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции



К.А. Газенкампф, Е.А. Доморацкая, Д.В. Дмитренко  
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

**Цель исследования:** изучить ассоциацию носительства rs6318 гена HTR2C, rs6313 гена HTR2A, rs4680 гена COMT, rs3785143 гена SLC6A2, rs1799913 гена TPH1, rs7997012 гена HTR2A с развитием невротических расстройств у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае.

**Дизайн:** сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 133 клинически здоровых добровольца. Возраст участников варьировал от 16 до 24 лет. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Произведены психологическое тестирование с использованием опросника депрессивной симптоматики Бека, шкалы социально-ситуативной тревоги О. Кондаша в модификации А.М. Прихожана, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, а также исследование ассоциации носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) rs7997012 гена HTR2A, rs6318 гена HTR2C, rs6313 гена HTR2A, rs4680 гена COMT, rs3785143 гена SLC6A2, rs1799913 гена TPH1 с невротическими нарушениями (тревожностью и субклинической депрессией).

**Результаты.** По данным многофакторного анализа, выявлена ассоциация носительства аллеля G гена COMT (отношение шансов (ОШ) = 2,784; 95 % доверительный интервал (ДИ):1,291–6,001;  $\chi^2 = 6,986$ ;  $p = 0,009$ ) и генотипа AG (ОШ = 2,208; 95 % ДИ:1,032–4,724;  $\chi^2 = 16,716$ ;  $p < 0,001$ ) с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека. Носительство генотипа CC rs1799913 гена TPH1 повышает риск учебной тревожности в 3 раза (ОШ = 3,011; 95 % ДИ:1,138–7,967;  $\chi^2 = 7,622$ ;  $p = 0,023$ ).

**Заключение.** Носительство аллеля G и генотипа AG rs4680 гена COMT ассоциировано с субклинической депрессией, а носительства генотипа CC rs1799913 гена TPH1 повышает риск учебной тревожности в 3 раза. Таким образом, ОНВ данных генов можно рассматривать как предикторы невротических расстройств, значимые уже на субклиническом уровне.

**Ключевые слова:** ген COMT, ген TPH1, тревога, депрессия, невротические расстройства

Для цитирования: Газенкампф К.А., Доморацкая Е.А., Дмитренко Д.В. Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции. Доктор.Ру. 2023;22(6):54–59. DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59

### Genetic Predictors of the Development of Autonomic Dysfunction

K.A. Gazenkampf, E.A. Domoratskaya, D.V. Dmitrenko

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznnyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

Aim: To study the association of the HTR2C gene rs6318, rs6313 of the HTR2A gene, rs4680 of the COMT gene, rs3785143 of the SLC6A2 gene, rs1799913 of the TPH1 gene, rs7997012 of the HTR2A gene with the development of neurotic disorders in young people living in the Krasnoyarsk Territory.

Design: A comparative study.

Materials and methods. The study included 133 clinically healthy volunteers. The age of the participants ranged from 16 to 24 years. Molecular genetic studies were carried out on the basis of the Laboratory of Medical Genetics of the V.F. Voino-Yasenetsky Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Psychological testing was performed using the questionnaire of depressive symptoms of Beck, the scale of socio-situational anxiety of O. Kondash in the modification of A.M. Parishioner, Hospital scale of anxiety and depression, as well as carrier study of the association of single nucleotide variants (ONV) rs7997012 of the HTR2A gene, rs6318 of the HTR2C gene, rs6313 of the HTR2A gene, rs4680 of the COMT gene, rs3785143 of the SLC6A2 gene, rs1799913 of the TPH1 gene with neurotic disorders (anxiety and subclinical depression). Results. According to multivariate analysis, the association of the COMT G gene allele carrier (odds ratio (OR) = 2.784; 95 % confidence interval (CI):1.291–6.001;  $\chi^2 = 6.986$ ;  $p = 0.009$ ) and the AH genotype (OR = 2.208; 95 % CI:1.032–4.724;  $\chi^2 = 16.716$ ;  $p < 0.001$ ) with subclinical depression according to the total index of the Beck scale. Carrying the SS genotype of the rs1799913 TRN1 gene increases the risk of learning anxiety by 3 times (OR = 3.011; 95 % CI:1.138–7.967;  $\chi^2 = 7.622$ ;  $p = 0.023$ ).

Conclusion. The carriage of the G allele and the rs4680 genotype and AG of the COMT gene is associated with subclinical depression, and the carriage of the SS genotype of the rs1799913 TRN1 gene increases the risk of learning anxiety by 3 times. Thus, the ONV of these genes can be considered as predictors of neurotic disorders, significant already at the subclinical level.

**Keywords:** COMT gene, TRN1 gene, anxiety, depression, neurotic disorders

For citation: Gazenkampf K.A., Domoratskaya E.A., Dmitrenko D.V. Genetic predictors of the development of autonomic dysfunction. Doctor.Ru. 2023;22(6):54–59. (in Russian). DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59

Газенкамф Кирилл Александрович/Gazenkampf, K.A. – E-mail: hassenkampf@mail.ru

## Введение

Дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) является распространенным заболеванием [1]. Симптомы вегетативных нарушений обширны, разнообразны и часто неспецифичны. Только у 10–25 % пациентов вегетативная дисфункция диагностируется при первом посещении, у остальных она может быть выявлена лишь годы спустя [2].

В структуре ВНС выделяют два анатомически и функционально различных структурных отдела: сегментарный, представленный периферическими вегетативными нервами и сплетениями, боковыми рогами спинного мозга и вегетативными ядрами ствола мозга, и надсегментарный, представленный верхними отделами ствола мозга, гипоталамусом, лимбической системой и ассоциативной корой больших полушарий головного мозга. При этом если функции сегментарного отдела в большей степени ограничиваются поддержанием гомеостаза покоя, то надсегментарный отдел отвечает преимущественно за адаптационно-компенсаторные реакции организма [3].

Клинически вегетативные нарушения можно разделить на три синдрома [4].

1. Синдром периферической вегетативной недостаточности, возникающий при поражении боковых рогов спинного мозга, вегетативных ганглиев, периферических нервных волокон. Клинически он проявляется патологией со стороны внутренних органов, чаще всего ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.
2. Ангиотрофоалгический синдром, возникающий из-за повреждения вегетативных волокон крупных периферических нервов и проявляющийся в основе своей в виде локальных вегетативных

расстройств в конечностях (трофических расстройств, изменения окраски и тургора кожи, отеков).

3. Психовегетативный синдром являет собой полисистемные вегетативные расстройства, возникающие в результате нарушения функций надсегментарного отдела ВНС под воздействием психических стрессоров [4].

Тревога и расстройства, связанные со стрессом, относятся к числу наиболее распространенных невротических нарушений. Хотя исследования семей и близнецов показывают, что и генетические факторы, и факторы окружающей среды играют важную роль в их этиологии, генетические основы тревожных и связанных со стрессом расстройств изучены недостаточно [5].

Повышенная тревожность способствует изменению тонуса симпатической нервной системы, повышает прессорные реакции, выброс катехоламинов, что вызывает дисбаланс в ВНС. Дисбаланс в состоянии отделов ВНС наблюдается при различных заболеваниях, его сопровождают и другие изменения функционального и морфологического характера, что приводит к ухудшению самочувствия больных, а в итоге – к снижению качества жизни и развитию нарушений в психоэмоциональной сфере [6].

В настоящее время несомненный интерес представляют поиск и изучение генетических предикторов развития невротических нарушений, в частности тревожно-депрессивных расстройств.

Предполагается, что ключевую роль в появлении депрессии играет дисфункция моноаминов (серотина, дофамина и норэпинефрина) – нейромедиаторов нейротрансмиттерных систем мозга человека [7].

Серотонинергическая система имеет большое значение в регуляции социального поведения. Носи-

тельство однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, ответственных за обмен серотонина, в том числе генов HTR2C и HTR2A, может обуславливать развитие депрессии и повышенной тревожности [8].

Одним из кандидатов в предикторы развития депрессивных расстройств является ген, кодирующий 2C рецептор серотонина, также имеющий ассоциации с реакцией кортизола и поведенческими изменениями [9].

В ряде исследований показано, что носители аллеля С гена HTR2C имеют более сфокусированный аффект в ответ на стресс, неадаптивные реакции на стресс [10] и более высокий риск развития рецидивирующей депрессии и биполярного расстройства [11].

Однако исследования взаимосвязи носительства ОНВ генов, кодирующих нейротрансмиттеры и/или их рецепторы, с развитием невротических проявлений вегетативных нарушений у жителей Восточной Сибири ранее не проводились.

**Цель исследования:** изучить ассоциацию носительства rs6318 гена HTR2C, rs6313 гена HTR2A, rs4680 гена COMT, rs3785143 гена SLC6A2, rs1799913 гена TRN1, rs7997012 гена HTR2A с развитием невротических расстройств у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае.

## Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 64 / 2015).

В исследование включены 133 клинически здоровых добровольца-европеоида, проживающих на территории Красноярского края. Возраст участников варьировал от 16 до 24 лет.

Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории медицинской гене-



тики (д.м.н., доцент Д.В. Дмитренко) ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Произведено психологическое тестирование с использованием опросника депрессивной симптоматики Бека, шкалы социально-

ситуативной тревоги О. Кондаша в модификации А.М. Прихожана, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Изучены ассоциации носительства ОНВ rs7997012 гена HTR2A, rs6318 гена HTR2C, rs6313 гена HTR2A, rs4680 гена COMT,

rs3785143 гена SLC6A2, rs1799913 гена TPH1 с невротическими нарушениями (тревожностью и субклинической депрессией).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 7.0 (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Частота носительства ОНВ генов HTR2A, HTR2A, HTR2C, TPH1, SLC6A2, COMT у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае, приведена в таблице 1.

Частота носительства исследуемых ОНВ генов HTR2A, TPH1, SLC6A2, COMT у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае, соответствует закону равновесия Харди – Вайнберга.

Частота носительства изучаемых ОНВ генов в мире представлена в таблице 2.

У жителей Красноярского края выявлена более высокая частота носительства гомозиготного генотипа AA rs7997012 и генотипа GG rs6313 гена HTR2A в сравнении с таковой в общемировой популяции в целом (21,39 против 9,7 %; 46,72 против 20,4 % соответственно). Распределение носительства полиморфных вариантов генов rs6318 гена HTR2C, rs4680 гена COMT, rs3785143 гена SLC6A2 у жителей Красноярского края сопоставимо с показателями мировых исследований [13].

По данным многофакторного анализа, найдена ассоциация носительства аллеля G гена COMT (отношение шансов (ОШ) = 2,784; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,291–6,001;  $\chi^2 = 6,986$ ;  $p = 0,009$ ) и генотипа AG (ОШ = 2,208; 95 % ДИ: 1,032–4,724;  $\chi^2 = 16,716$ ;  $p < 0,001$ ) с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека (табл. 3).

Носительство генотипа CC rs1799913 гена TPH1 повышает риск учебной тревожности в 3 раза (ОШ = 3,011; 95 % ДИ: 1,138–7,967;  $\chi^2 = 7,622$ ;  $p = 0,023$ ) (табл. 4).

Статистически значимые ассоциации носительства ОНВ rs7997012 гена HTR2A, rs6318 гена HTR2C,

Таблица 1. Частота носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов HTR2A, HTR2A, HTR2C, TPH1, SLC6A2, COMT у лиц юношеского возраста – жителей Красноярского края

ОНВ	Генотип	Количество, n (%)	Равновесие Харди-Вайнберга, $\chi^2$ , p
rs4680 гена COMT	AA	41 (29,93)	0,0282 $p = 0,866$
	AG	67 (48,91)	
	GG	29 (21,16)	
rs3785143 гена SLC6A2	CC	101 (73,72)	0,0247 $p = 0,875$
	CT	33 (24,09)	
	TT	3 (2,19)	
rs1799913 гена TPH1	AA	25 (18,38)	3,695 $p = 0,054$
	AC	79 (58,09)	
	CC	32 (23,53)	
rs7997012 гена HTR2A	AA	89 (21,39)	0,3837 $p = 0,535$
	AG	200 (48,08)	
	GG	127 (30,53)	
rs6313 гена HTR2A	AA	14 (10,22)	0,0055 $p = 0,940$
	AG	59 (43,07)	
	GG	64 (46,72)	
rs6318 гена HTR2C	CC	14 (3,37)	10,7499 $p = 0,001$
	GC	77 (18,51)	
	GG	325 (78,13)	

Таблица 2. Частота носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов HTR2A, HTR2A, HTR2C, TPH1, SLC6A2, COMT в мире [12]

ОНВ	Генотип	Количество, %	Равновесие Харди-Вайнберга, $\chi^2$ , p
rs4680 гена COMT	AA	24,8	0,611 $p = 0,434$
	AG	46,0	
	GG	29,2	
rs3785143 гена SLC6A2	CC	82,3	0,942 $p = 0,331$
	CT	17,7	
	TT	0	
rs7997012 гена HTR2A	AA	9,7	1,607 $p = 0,204$
	AG	51,6	
	GG	38,7	
rs6313 гена HTR2A	AA	27,4	0,241 $p = 0,623$
	AG	52,2	
	GG	20,4	
rs6318 гена HTR2C	CC	9,2	23,896 $p = 0,000001$
	GC	13,8	
	GG	76,9	

Таблица 3. Ассоциация носительства генотипов и аллелей гена COMT с уровнем депрессивной симптоматики

Аллель, генотип	Контрольная группа (n = 40)	Основная группа (n = 93)	$\chi^2$	P	Отношение шансов	95 % доверительный интервал
A 15 / 57	0,36	0,61	6,986	0,009	0,359	0,166 – 0,774
G 26 / 36	0,64	0,39			2,784	1,291 – 6,001
AA 2 / 37	0,05	0,40	16,716	< 0,001	0,079	0,018 – 0,350
AG 25 / 40	0,62	0,43			2,208	1,032 – 4,724
GG 13 / 16	0,33	0,17			2,317	0,987 – 5,438
PXB	4,963 (p = 0,025)	0,814 (p = 0,366)			–	

Примечание. Здесь и в таблице 4 больные разделены на группы с наличием или отсутствием депрессивной симптоматики.

Таблица 4. Ассоциация носительства генотипов и аллелей гена TRH1 с уровнем учебной тревожности

Аллель, генотип	Контрольная группа (n = 85)	Основная группа (n = 47)	$\chi^2$	P	Отношение шансов	95 % доверительный интервал
A 35 / 27	0,41	0,57	3,217	0,073	0,518	0,251 – 1,067
C 50 / 20	0,59	0,43			1,928	0,937 – 3,969
AA 11 / 13	0,13	0,28	7,622	0,023	0,388	0,158 – 0,956
AC 48 / 28	0,56	0,60			0,880	0,427 – 1,814
CC 26 / 6	0,31	0,13			3,011	1,138 – 7,967
PXB	2,334 (p = 0,126)	2,244 (p = 0,134)			–	

rs6313 гена HTR2A, rs3785143 гена SLC6A2 с тревожностью и субклинически значимой депрессией, по данным многофакторного анализа, отсутствуют (p > 0,05).

### Обсуждение

Нами обнаружена ассоциация носительства аллеля G и генотипа AG гена COMT с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека, что подтверждает значимость носительства полиморфных вариантов данного гена в формировании депрессии, и это согласуется с результатами других авторов [14–22].

В открытой популяции населения 25–44 лет при случайной выборке из 224 мужчин и 217 женщин среди носителей генотипа G/G гена COMT высокий уровень депрессии встречался чаще, чем у носителей генотипа A/A. У последних высокий уровень депрессии наблюдался реже, чем у носителей генотипа G/A и носителей всех генотипов в целом. У носителей аллеля G более часто был высокий уровень депрессии, чем у носителей аллеля A [14].

Большое внимание уделяется связи rs6480 гена COMT и стресса как наиболее значимой. В исследовании Т.О. Watanabe и соавт. (2017) показано, что носители генотипа AA более подтверждены и чувствительны к стрессовым факторам в детском и юношеском возрасте, что впоследствии приводит к стрессовым реакциям в более зрелом возрасте [16].

L. Ahmadi (2018) представил данные об ассоциации rs4680 гена COMT с шизофренией и биполярным расстройством I типа [23]. Однако большинство исследователей отмечают связь данного ОНВ с тревожно-депрессивными расстройствами. Так, носительство аллеля A значительно увеличивает риск депрессии [14, 17].

Однако поскольку в нашей выборке, в отличие от других исследований, находились люди с субклиническими проявлениями тревоги, значимая ассоциация гена COMT с тревожными расстройствами не обнаружена.

Гетерозиготное носительство rs4680 гена COMT может выступать в роли фактора риска склон-

ности к агрессивному поведению, что показано в исследовании носительства различных генов у 205 добровольцев в возрасте 12–19 лет. Это может иметь особенное значение у лиц юношеского возраста, т.к. агрессивное поведение в юношеском возрасте может усугубиться в будущем, приводя к проявлению более серьезного насилия [18, 19].

Социальная изоляция значительно повышает риск агрессивного поведения [20]. Носители аллеля A гена COMT более остро реагируют на социальную изоляцию и проявляют более сильную агрессию [21]. Напротив, социальная интеграция снижает риск агрессивных проявлений [22].

При исследовании генетических предикторов развития депрессии обращает на себя внимание rs1799913 гена TRH1. Показана роль триптофангидроксилазы в созревании серотониновых нейронов в головном мозге [24].

В качестве важнейшего регулятора нервной системы выступает дофамин, от которого зависят поведение, вознаграждение [25], принятие решений [26], мотивация,

эмоции [18], а также регуляция психомоторных функций [23].

Носительство генотипов СС и СА гена TRN1 связано с более высоким риском депрессивных эпизодов и различными видами зависимостей [27]. В исследуемой нами когорте показано статистически значимое усиление учебной тревожности у носителей генотипа СС.

Ген HTR2C является чрезвычайно важной мишенью для лекарств, используемых при лечении ряда психических расстройств, включая депрессию [10]. Кроме того, носительство rs6318 гена HTR2C связано с нарушением ответа на стресс и развитием депрессии, тяжестью депрессии и ответом на лечение фармакологическими антидепрессантами, стресс-индуцированным высвобождением дофамина. Существует ассоциация полиморфизма гена, кодирующего рецептор серотонина 2C, с депрессией и показателями качества жизни у пациентов перед операцией коронарного шунтирования [28].

В исследовании В.Н. Brummett и соавт. (2012) показано, что носители аллелей С и G гена HTR2C имеют равные стартовые уровни кортизола. У носителей аллеля G гена HTR2C ниже уровень кортизола в крови, выделяющегося в ответ на стресс, грусть или гнев, и они испытывают менее сильный гнев и более слабые симптомы депрессии. Предположена также связь между увеличением экспрессии гена HTR2C и более высокой реактивностью амигдалы [29]. Таким образом, носительство аллеля С может способствовать риску возникновения депрессии как самостоятельно, так и при сочетании с жизненным стрес-

сом, и представлять клиническую значимость для ранней диагностики депрессии [10].

Показан и более высокий уровень тревожности у носителей аллеля С rs6318 гена HTR2C как в группе пациентов с шизофренией, так и у психически здоровых лиц [30].

Серотониновые рецепторы 2A типа (5-HT<sub>2A</sub>R) являются важным звеном в патогенезе различных невротических расстройств. Однако вклад носительства разных ОНВ гена HTR2A в развитие депрессии носит противоречивый характер [13, 31].

Носительство ОНВ rs7997012, расположенного в интроне гена HTR2A, значимо ассоциировано с эффективностью лечения циталопрамом и риском суицида при наличии эпизодов сексуального или физического насилия в детстве [32].

Однако при сравнении здоровых людей и пациентов с депрессией, в том числе с тяжелым депрессивным расстройством, в корейской, японской и финской популяциях какие-либо значимые связи развития депрессий с носительством ОНВ гена HTR2A не выявлены [33].

Носительство ОНВ rs6313, rs6314, rs7997012 гена HTR2A среди 197 здоровых испытуемых европейского происхождения статистически значимо не влияло на плотность 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов в коре головного мозга, по данным позитронно-эмиссионной томографии [34].

### Заключение

Носительство аллеля G и генотипа AG rs4680 гена COMT ассоциировано с субклинической депрессией, а носительство генотипа

СС rs1799913 гена TRN1 повышает риск учебной тревожности в 3 раза. Таким образом, ОНВ данных генов можно рассматривать как предикторы невротических расстройств, значимые уже на субклиническом уровне.

### Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Газенкамф К.А. – обзор литературы, сбор и обработка данных, интерпретация полученных результатов, написание статьи; Доморацкая Е.А. – проведение и интерпретация полимеразной цепной реакции; Дмитренко Д.В. – научное руководство работой, помощь в интерпретации данных, корректировка и утверждение статьи.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

### Финансирование

Исследование проведено в рамках комплексной темы «Менеджмент орфанных заболеваний» № АААА-А19-119031990004-3.

### Этическое утверждение

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 64 / 2015. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Список литературы находится в редакции



# Боли в спине: эффективность комбинации нестероидного противовоспалительного препарата и миорелаксанта



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор  
Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины,  
г. Харьков, Украина

**Боль (синонимы алгия от греч. algos – боль; долор от лат. dolor – боль, страдание) – острая и хроническая – главная и наиболее частая причина обращения пациентов к врачу и повод к назначению лекарственных препаратов. Известно, что около 90% всех известных заболеваний сопровождаются болью и каждый пятый трудоспособный человек страдает от нее.**

Одно из первых мест среди алгических проявлений занимает боль в спине. По данным некоторых авторов, за год боль в спине испытывают до 76% населения, при этом выраженная боль отмечается в 7% случаев, а трудоспособность из-за алгии данной локализации утрачивают около 9% больных. При этом практически у каждого человека хотя бы однократно выявляют острую боль в спине, у 15–20% она трансформируется в длительную (до 2 мес), а у 8–10% – в хроническую боль, которая становится причиной продолжительной нетрудоспособности. Именно этот вид алгий занимает ведущие позиции в структуре глобального бремени болезней – боль в спине занимает первое место в мире в списке причин нетрудоспособности (Global Burden of Disease Study – GBDS, 2020). Результаты эпидемиологического исследования, включившего опрос более 46 тыс. жителей разных стран Европы и Израиля, свидетельствуют, что боль в спине (различной локализации) отмечают у 24%, боль в поясничной области – у 18%, а боль в области шеи – у 8% населения.

Экономические потери, связанные с лечением пациентов с острой и хронической болью, также значительны – более 80% пациентов с болью в спине оказываются нетрудоспособными к моменту обострения, а связанные со снижением работоспособности составляют

1230 и 773 долл. США в год для каждого пациента (мужчины и женщины соответственно). Кроме того, согласно данным крупного фармакоэкономического исследования, проведенного в США, расходы на медикаментозное лечение пациентов с болью в спине увеличиваются быстрее, чем на другие сферы здравоохранения, в том числе обращение за медицинской помощью в отделение экстренной медицинской помощи, обслуживание амбулаторных пациентов.

Боль представляет собой сложный субъективный феномен, включающий неприятные ощущения и эмоции, связанные с действительным или возможным повреждением болевых рецепторов тканей. Неприятные ощущения приводят к специфическому поведению больного, развитию вегетативных реакций, что позволяет врачу заключить, что пациент испытывает боль. Эмоциональная реакция больного вызывает страдания, которые в зависимости от длительности болевого ощущения имеют разную клиническую характеристику. С этой точки зрения боль разделяется на соматическую и висцеральную. Соматическая боль вызывается раздражением болевых рецепторов в костях, суставах и коже. В случае висцеральных болевых ощущений различные патологические механизмы (механические повреждения, воспаление, рентгеновское облучение, токсические вещества)

раздражают болевые рецепторы в тканях внутренних органов. Эти различия между висцеральной и соматической болью не всегда четко выражены, так как многие модели боли могут включать несколько механизмов.

## Диагностика

Первым шагом в помощи пациенту с болью в спине является определение возможной причины ее появления. Обычно первичная боль в спине возникает по трем наиболее возможным причинам:

- 1) нейрогенная боль (корешковая боль);
- 2) боль, вызванная неувязкой связочного либо опорно-двигательного аппарата в позвоночнике;
- 3) боль невыясненной этиологии, точно не связанная с первыми двумя причинами.

**Острая боль** в спине длится от нескольких дней до нескольких недель. Наиболее частыми причинами острой или внезапной боли в спине считаются (в порядке убывания частоты выявления): мышечный спазм (миозит), перелом (как следствие травмы или на фоне остеопороза), фасеточный болевой синдром, дискогенный болевой синдром, радикулоишемия на фоне стеноза позвоночного канала. Важно помнить, что существуют особые ключевые симптомы (нарушение функции тазовых органов, снижение силы в ноге, признаки инфекции в области

позвоночника (спондилит, спондилодисцит и др.), переводящие обычную боль в спине в разряд экстренных состояний, требующих особого внимания и, возможно, проведения оперативного вмешательства.

К **хронической** боли в спине принято относить боль, продолжающуюся более 3 мес. Эта группа включает как пациентов, не получавших лечение, так и тех, чье лечение боли в спине было неудачным. Особое внимание следует обратить на наличие ключевых симптомов у этих пациентов, так как они могут проявляться спустя длительное время. Больной может длительное время не обращать внимания на появление и постепенное прогрессирование боли. Возможные причины хронической боли в спине такие же, как и при острой боли, однако частота обнаружения вторая – хроническая боль менее характерна для травмы, чем для опухолевого процесса (причиной боли является преимущественно экспансивный рост опухоли).

При анализе возможных источников болевой импульсации в области спины необходимо особо отметить тот факт, что достаточно часто имеет место сочетание целого ряда факторов. При этом стоит учитывать, что одним из наиболее распространенных проявлений нарушений мышечного тонуса, с которым сталкиваются врачи различных специальностей, являются мышечно-тонические синдромы, проявляющиеся в длительном и стойком напряжении мышцы с формированием в ней болезненных уплотнений, так называемых триггерных точек. Наиболее частой причиной развития рефлекторных мышечно-тонических синдромов является остеохондроз. Источником болевой импульсации при остеохондрозе может служить раздражение болевых рецепторов фиброзного кольца межпозвоночного диска, связок позвоночника, капсулы межпозвоночных суставов. В ответ на болевую импульсацию по механизму безусловного

рефлекса развивается мышечный спазм. Спазм сегментарных мышц приводит к иммобилизации пораженного сегмента, что со временем становится фактором, поддерживающим боль. При этом в патологический процесс могут вовлекаться как околопозвоночные мышцы, так и мышцы, расположенные на достаточном удалении от позвоночного столба. Наиболее частая локализация мышечно-тонических синдромов – трапециевидные мышцы, лестничные мышцы, ромбовидные мышцы, грушевидные мышцы, средняя ягодичная мышца, паравerteбральные мышцы. Дорсалгию, сопровождающуюся болезненным мышечным спазмом вертеброгенных рефлекторных зон, рассматривают в рамках мышечно-тонических синдромов как миофасциальный болевой синдром (МФБС).

МФБС обычно является проявлением первичной дисфункции миофасциальных тканей. Он может развиваться на фоне рефлекторных мышечно-тонических синдромов, осложняя их течение. Компрессионная радикулопатия, рефлекторный болевой синдром могут иметь острое (<3 нед), подострое (3–12 нед), хроническое (>12 нед), а также рецидивирующее течение. Распространенность миофасциального болевого синдрома в общей популяции составляет около 21% среди пациентов, находящихся под наблюдением у ортопедов и неврологов. В специализированных и высокоспециализированных центрах по лечению боли удельный вес таких пациентов составляет 85–93% от общего количества больных.

Ведущие причины – это локальная перегрузка отдельных мышечных групп, травмы, некорректируемые биомеханические нарушения. Зачастую мышечные боли могут возникать без четкой связи с травмой, переохлаждением, стрессом, на фоне полного благополучия. Основные жалобы пациентов могут проявляться как локальной, так и вегетативной симптоматикой:

1. Ограничение объема движений в позвоночнике.
2. Скованность в отдельных мышечных группах.
3. Парестезии, не коррелируемые с поражением периферических нервов.
4. Наличие уплотнений и триггеров в мышцах.
5. Вегетативная симптоматика: головокружение, тошнота, рвота.
6. Головная боль, мигренозные эквиваленты.
7. Нарушение сна.

### Эффективность терапии болевого синдрома

Стратегия обезболивающей терапии включает в себя следующие мероприятия: выявить и устранить причину боли (немедикаментозные и медикаментозные методы); предупредить возникновение хронической боли; помочь пациенту забыть о перенесенной боли, стараться рассеять страх ее возобновления.

Немедикаментозные способы терапии боли основаны на усилении работы антиноцицептивных систем организма – медитация, самогипноз, отвлечение внимания, юмор, психотерапия. Очень важным считается активное вовлечение пациента в процесс лечения и реабилитации, при этом сам больной должен оценивать выраженность болевого синдрома и его динамику, эффективность и переносимость проводимого лечения, принимать активное участие в выборе оптимального двигательного режима и его объема, оценивать необходимость дополнительного приема обезболивающих препаратов.

В рекомендациях Европейского симпозиума 2006 г., посвященного проблеме боли в спине, важное место выделено советам по активизации больных в период острой боли, что создает оптимальные условия для восстановления поврежденных тканей (мышц, сухожилий, межкостных связок, диска и др.), быстрейшего выздоровления и предупреждения

инвалидности. Раннее возвращение к привычному для больного уровню двигательной активности способствует более быстрому купированию боли и предупреждает ее хронизацию. Так, оптимальным считается поддержание привычного уровня физической активности (выполнение привычных действий по ведению домашнего хозяйства, ходьба на небольшие расстояния по ровной поверхности и др.). Постельный режим отрицательно сказывается на результатах терапии – длительное пребывание в положении лежа (более 7 сут) не только не способствует улучшению состояния больного или повышению эффективности лечения, но является одним из факторов риска хронизации боли.

На I этапе лечения при острой и хронической боли в спине применяют: ненаркотические анальгетики, в частности парацетамол, антипростагландиновый эффект которого основан на ингибировании активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), участвующей в метаболизме арахидоновой кислоты, и НПВП, угнетающие синтез медиаторов воспаления и боли (аллогенов).

НПВП – золотой стандарт, средство первой линии для купирования боли, возникающей вследствие тканевого повреждения и воспаления. Для купирования боли в спине обширно употребляют НПВП из группы неселективных ингибиторов ЦОГ. Препараты данной группы характеризуются мощным обезболивающим и противовоспалительным действием, в результате чего достигается быстрое устранение болевого синдрома. Несмотря на высокую противоболевую эффективность, их применение существенным образом не влияет на риск формирования хронического болевого синдрома, возникновение обостренного болевого синдрома и дальнейшее течение заболевания. Максимальный эффект от их применения отмечают у пациентов с локальной болью в

спине без корневого болевого синдрома.

Для лечения острого болевого синдрома предпочтительнее использовать препараты, отличающиеся высокой анальгезирующей активностью и коротким периодом полувыведения, к которым относится этодолак. Этодолак – производное индолуксусной кислоты, которое относится к умеренно селективным ингибиторам ЦОГ-2, таким как мелоксикам и нимесулид: соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для него составляет около 2:1. Он обладает благоприятными фармакологическими свойствами – практически 100%-ной биодоступностью и быстрым всасыванием: Стах достигается примерно через 1 ч после перорального приема. Период полувыведения этодолака, который почти полностью метаболизируется в печени, составляет порядка 7 ч (от 3,5 до 10 ч).

Этодолак используется с 1985 г. С момента своего появления этодолак прошел всестороннюю проверку в ходе длительной серии двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) и наблюдательных проектов, когда терапевтическая ценность препарата определялась в повседневной терапевтической практике. Так, этодолак показал себя как эффективное средство для купирования острой боли, в том числе после оперативных вмешательств. Представители Кохрановского общества S. Tirunagari и соавт. провели метаанализ 9 РКИ (n=1459), в которых оценивалось действие этого препарата при умеренно выраженной и сильной послеоперационной боли, в том числе в стоматологической практике. Было показано, что этодолак существенно превосходит плацебо по выраженности эффекта, длительности действия и потребности в дополнительных анальгетиках. Число больных, у которых было достигнуто снижение интенсивности боли как минимум в

2 раза, составило для этодолака в дозе 100 мг 41%, 200 мг – 44%. По своему анальгетическому потенциалу при ургентном обезболивании этодолак не уступал таким популярным НПВП, как ибупрофен, напроксен и диклофенак.

Одним из основных направлений использования этодолака является, несомненно, контроль боли и воспаления при ревматических заболеваниях. И здесь очень важное значение имеет успешный опыт использования этодолака для купирования проявлений острого подагрического артрита, который доказывает высокий противовоспалительный потенциал этого препарата. Так, A. Massagno и соавт. сравнили действие этодолака 300 мг 2 раза в день и напроксена 500 мг 2 раза в день у 61 пациента с острым приступом подагры. Через 7 дней число пациентов со значительным улучшением (снижение боли, отека и гиперемии сустава) не различалось и составило 97 и 93% соответственно. Однако на более ранних сроках наблюдения (2-й день) этодолак достоверно превосходил напроксен: доля «ответивших» на лечение составила 81 и 53% соответственно. Применение этодолака позволяет существенно снизить выраженность боли в нижней части спины. Так, в работе M. Hatori и S. Kokubun было показано, что использование этого лекарства в течение 2 нед привело к умеренному или более выраженному уменьшению боли у 54% из 88 пациентов с люмбаишиалгией. Эффективность этодолака при данной патологии также демонстрирует работа M. Arriagada и R. Arinovich. Они сравнили действие этодолака и пироксикама у 61 больного с острой болью в нижней части спины. Согласно полученным данным, применение обоих НПВП в течение 7 дней позволило существенно снизить интенсивность боли, функциональных нарушений, проблем со сном и выраженность спазма паравертебральных мышц. При этом число нежелательных реакций (НР) на фоне использования этодолака



было достоверно меньше, чем при приеме пироксикама.

Эффективность и хорошая переносимость этодолака были подтверждены в двух масштабных наблюдательных исследованиях, проведенных французскими учеными. В ходе этой работы этодолак был назначен более чем 55 тыс. пациентов с ревматоидным артритом (РА) и остеоартритом (ОА). Необходимая доза препарата определялась лечащими врачами в зависимости от клинической ситуации и варьировала от 200 до 600 мг/сут, длительность приема составляла до 6 нед. Существенное улучшение состояния было отмечено у 33% больных РА, 42% – АС и 50% – ОА. При этом общее число НР составило 11%, из которых лишь 6 случаев были серьезными. Суммарно 89% пациентов оценили переносимость этодолака как хорошую или очень хорошую.

#### Безопасность терапии болевого синдрома (НПВС)

Профилактика и лечение осложнений, связанных с применением НПВП, представляет одну из наиболее важных проблем современной медицины. Все НПВС обладают не только положительным (лечебным) действием, но и вызывают довольно большой спектр нежелательных явлений. Побочные эффекты при приеме НПВП во многом связаны с преимущественным торможением той или иной изоформы ЦОГ. Соотношение активности НПВП в плане блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности – чем меньше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2 и, следовательно, менее токсичен.

Одним из важнейших достоинств этодолака является низкий риск осложнений со стороны ЖКТ. Суммарный риск серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании этодолака был в 3 раза ниже, чем на фоне приема неселективных НПВП: относительный риск (ОР) 0,32; 95% довери-

тельный интервал (ДИ) 0,15–0,71. Аналогично, в 2 раза меньше была частота развития эндоскопических язв – ОР 0,50 (95% ДИ 0,05–4,67). Низкая частота развития НПВП-гастропатии при использовании этодолака подтверждена в серии эндоскопических исследований. Так, L. Laine и соавт. сравнили действие плацебо, этодолака 800 мг/сут и напроксена 1000 мг/сут на слизистую оболочку желудка у 52 здоровых добровольцев, принимавших эти препараты в течение 4 нед. Общая площадь эрозий слизистой оболочки желудка на момент окончания исследования в группе этодолака была сопоставима с группой плацебо и гораздо меньше, чем в группе напроксена: 13,9; 29,0 и 58,3 мм<sup>2</sup> соответственно ( $p < 0,02$ ). A. Таһа и соавт. сравнили эндоскопическую картину у 30 пациентов с РА, в течение 4 нед принимавших этодолак 600 мг/сут или напроксен 1000 мг/сут. Видимые изменения ЖКТ были обнаружены у 20% пациентов, получавших этодолак, и 53% получавших напроксен ( $p < 0,05$ ).

Большой интерес представляет исследование кишечной кровопотери, связанной с приемом этодолака. P. Leese сравнил кровопотерю из органов ЖКТ (с помощью <sup>51</sup>Cr-меченных эритроцитов) у 30 здоровых добровольцев, использовавших это лекарство в дозах 600 и 1200 мг/сут и напроксен 1000 мг/сут. Через 21 день приема НПВП объем кровопотери был достоверно меньше в группах добровольцев, получавших разные дозы этодолака, чем в группе напроксена: 0,38; 0,45 и 1,2 мл/сут соответственно ( $p < 0,05$ ).

Проведены многочисленные исследования с целью снижения ожидаемого риска применения НПВП при длительной терапии. Установлено, что значительное снижение гастротоксического эффекта применения НПВП отмечают при одновременном назначении гастропротекторов, в частности ингибиторов протонной помпы – более чем в 3 раза снизилась частота выявления се-

рьезных побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ. Большинство НПВП не взаимодействуют с ингибиторами протонной помпы, в результате чего их одновременное применение существенным образом не отражается на клиническом эффекте.

Большое внимание уделяется **кардиоваскулярным** побочным эффектам НПВП, в частности, инфаркту миокарда и нарушению мозгового кровообращения. Известно, что все традиционные и селективные НПВП ингибируют ЦОГ-2 в разной степени и все они дозозависимо повышают риск тромбоэмболических осложнений. С другой стороны, многие НПВП, неселективные и селективные, вызывают повышение артериального давления, что, в свою очередь, также может привести к тромбозам. Однако достоверно доказано, что чем выше ЦОГ-2-селективность, тем более вероятно развитие кардиоваскулярных и церебральных тромботических осложнений. Это, в первую очередь, относится к специфическим ингибиторам ЦОГ-2 – коксибам. По данным Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США и Европейского медицинского агентства, ишемическая болезнь сердца или инсульт в анамнезе являются противопоказанием к применению специфических ингибиторов ЦОГ-2. С большой осторожностью их следует применять у пациентов с наличием факторов риска ишемической болезни сердца и у лиц старческого возраста.

Частота кардиоваскулярных осложнений при использовании этодолака изучена в уже упомянутом выше метаанализе 29 РКИ, в котором ОР развития инфаркта миокарда для этого препарата (в сравнении с неселективными НПВП) оценивается как 0,50 (95% ДИ 0,09–2,66). По данным метаанализа 25 популяционных исследований кардиоваскулярных осложнений, связанных с НПВП (18 независимых популяций), риск

развития данной патологии для этодолака находится на достаточно умеренном, среднем уровне: ОР 1,55 (95% ДИ 1,16–2,06).

Ингибция простагландинов НПВП ведет также к **кардиоренальным** эффектам, к которым относятся нарушение водно-солевого обмена, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, нефротический синдром, острая почечная недостаточность. С некоторыми из этих состояний ассоциируется нарушение мозгового кровообращения, прежде всего с артериальной гипертензией. Мозговые инсульты на фоне длительного применения НПВП связаны не столько с повышением диастолического, сколько систолического артериального давления и еще больше – с величиной пульсового давления. Среди отдельных НПВП, которые обуславливают повышение систолического давления, фигурируют ибупрофен, рофекоксиб и эторикоксиб. Эти три препарата рассматриваются в качестве факторов риска ишемического инсульта.

Влияние этодолака на функцию почек оценивалось в ходе серии РКИ при ОА и РА (n=2629). Было показано, что этот препарат не вызывает ренальных осложнений у лиц без исходной патологии почек и не способствует прогрессированию умеренной и слабо выраженной почечной недостаточности. Отсутствие значимого негативного действия этодолака (в том числе в высоких дозах) при сроке приема от 4 до 14 дней на функцию почек было показано в двух исследованиях, проведенных в группах здоровых добровольцев.

При выборе НПВП и его точной дозы следует учитывать их противовоспалительную активность и переносимость, возможность сочетания с другими видами терапии, наличие сопутствующих заболеваний, особенности метаболизма в организме, фармакокинетику, ЦОГ-селективность. Важной характеристикой НПВП является продолжительность полужизни

в плазме крови. В зависимости от периода полужизни НПВП делятся на две основные категории: короткоживущие, имеющие продолжительность полужизни не более 4 часов; длительноживущие, у которых этот показатель составляет 12 часов и более. Следует обратить внимание, что кинетические параметры НПВП в синовиальной жидкости и ткани могут существенно отличаться от сывороточных, в этом случае различия между НПВП по периоду полужизни в синовии становятся менее существенными, чем в кровяном русле. При этом синовиальная концентрация длительноживущих препаратов коррелирует с уровнем в сыворотке крови, а при приеме короткоживущих препаратов она сначала низкая, затем существенно нарастает и может превышать сывороточную концентрацию. Это позволяет объяснить длительно сохраняющуюся клиническую эффективность короткоживущих препаратов. Средний период полужизни этодолака составляет 3,0; 6,5 (0,3), в скобках дано стандартное отклонение при двухфазной элиминации.

Отмечено также, что многие НПВП обладают особым физико-химическим свойством – имеют несколько изоформ. Этот феномен получил название хиральности, когда трехмерное репозиционирование дает возможность получить несколько форм одной и той же молекулы. Различают лево- и правовращающие энантиомеры (S- и R-изомеры). Считают, что S-изомеры обладают всеми активными фармакологическими свойствами НПВП. Многие из НПВП являются рацематами – смесью S- и R-изомеров. Так, этодолак имеет более низкую концентрацию в плазме активного S-изомера и большую – неактивного R-изомера. Биологически активен только S-этодолак. S-этодолак обладает способностью к формированию противовоспалительного эффекта. В работе N. Inoue с соавт. показано, что антиаллодинические эффекты

этодолака, доказанные при моделировании нейропатической боли на животных, также связаны с активностью S-изомера. Гастропротективным эффектом обладает также R-этодолак, который может обеспечивать низкую гастротоксичность препарата в целом. Считается, что каждый энантиомер выполняет свою индивидуальную функцию, обеспечивающую эффективность и желудочно-кишечную безопасность этодолака.

Таким образом, этодолак представляет собой сбалансированный по соотношению эффективности, удобства применения и безопасности препарат из группы НПВП. В пользу этодолака говорят длительная серия масштабных клинических испытаний и большой опыт применения этого лекарства в реальной клинической практике многих развитых стран мира. Важным преимуществом этодолака является низкий риск НР со стороны ЖКТ – как диспепсии, так и потенциально опасных осложнений, таких как язвы и кровотечения.

Так как обязательным условием лечения болей в спине является эффективное купирование острой боли для предотвращения ее хронизации, а основными задачами лечения больного с мышечно-тоническим синдромом являются максимально полная релаксация спазмированной мышцы, на II этапе лечения (при острой или выраженной нейропатической боли) возможно применение МИОРЕЛАКСАНТОВ, эффективность которых подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. Применение миорелаксантов позволяет избавиться мышцу не только от активных, но и от латентных триггерных точек.

При выявлении болезненного мышечного спазма показано назначение миорелаксанта в полной терапевтической дозе. Миорелаксанты обеспечивают обратимое расслабление скелетных мышц и могут использоваться для усиления

обезболивающего действия НПВП при мышечно-тонических расстройствах в качестве адьювантной терапии. Доказано, что при острой поясничной боли добавление к стандартной терапии (НПВП) миорелаксантов приводит к более быстрому регрессу боли, мышечного напряжения и улучшению подвижности позвоночника. По данным систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных до декабря 2017 г., миорелаксанты продемонстрировали эффективность при лечении острой неспецифической боли в спине (НБС) как в качестве монотерапии, так и в комбинации с анальгетиками или НПВП. Эффективность миорелаксантов при лечении острых болей в спине была изучена в большом количестве хорошо организованных исследований с высоким уровнем доказательности, что и позволило включить препараты этой группы в клинические рекомендации по ведению пациентов с болью в спине.

Новый миорелаксант центрального механизма действия тиаколхикозид обладает миорелаксирующим, противовоспалительным, анальгезирующим и анестезирующим действием и минимальными побочными эффектами. Тиаколхикозид является полусинтетическим производным колхицина – природного гликозида, который производится из семян растения *Gloriosa superba* (Liliaceae) и проявляет мощную миорелаксирующую, противовоспалительную и анальгезирующую активность. Миорелаксирующее и анальгезирующее действие тиаколхикозид обусловлено влиянием на глициновые рецепторы и рецепторы на гамма-аминомасляную кислоту А типа (ГАВАА-рецепторы), в работе которых принимают участие тормозные (ингибиторные) нейромедиаторы глицин и гаммааминомасляная кислота. Учеными M. Carta et al. показано, что тиаколхикозид оказывает дозозависимое влияние на ГАВАА-рецепторы: в терапевтических дозах оказывает

агонистическое действие, результатом которого является миорелаксирующий и анальгезирующий эффекты, в дозах, превышающих терапевтическую, оказывает антагонистическое влияние на эти рецепторы, в результате чего провоцирует развитие судорог. Эти данные обуславливают тот факт, что тиаколхикозид должен использоваться при лечении болезненных мышечных спазмов в дозах, не превышающих терапевтические. Преимуществом тиаколхикозид является отсутствие седативного действия, которое положительно отражается на качестве пациента – не снижает работоспособность и значительно повышает комплаенс препарата. Такая фармакологическая активность тиаколхикозид обусловила его широкое применение при лечении болезненных мышечных спазмов в результате патологий позвоночника и спастичности. В отличие от других миорелаксантов тиаколхикозид не оказывает курареподобного действия, а потому не вызовет паралича и не влияет на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, не угнетает дыхание. Оказывая миорелаксирующее, противовоспалительное и обезболивающее действие, тиаколхикозид имеет минимальные побочные эффекты.

В 2018 г. был опубликован систематический обзор по применению миорелаксантов при острой НБС, который включал 17 рандомизированных исследований эффективности и переносимости миорелаксантов, применяемых в России, Беларуси и Казахстане, – толперизона, тизанидина, баклофена, тиаколхикозид. Авторы сделали следующие выводы:

- 1) миорелаксанты могут быть рекомендованы в виде монотерапии или в комбинации с анальгетиками или НПВС для облегчения боли и увеличения двигательной активности у пациентов с острой НБС;
- 2) разные миорелаксанты имеют различный профиль нежелательных явлений, что следует

учитывать при выборе препарата для конкретного пациента;

- 3) для лечения острой НБС и во избежание развития седативного эффекта предпочтительно использование тиаколхикозид и толперизона.

Ученые В.В. Редуто и Е.В. Редуто представили результаты исследования эффективности терапевтических доз тиаколхикозид при лечении пациентов с вертеброгенными дорсалгиями. Показано, что применение тиаколхикозид в дозе 8 мг/сут как в комбинированной, так и в монотерапии способствует более значительному уменьшению выраженности мышечно-тонического болевого синдрома, эффективно-му восстановлению биомеханики позвоночника по сравнению с монотерапией НПВС. Краткий курс использования тиаколхикозид снижает риск полипрагмазии и побочных эффектов НПВС. Проведенное исследование показывает важность использования тиаколхикозид – миорелаксанта центрального действия – как в комплексном лечении, так и в виде монотерапии выраженного болевого синдрома в острый период у пациентов с неспецифической болью в поясничном отделе позвоночника.

В клинической практике для лечения острой и хронической НБС наиболее часто применяется не монотерапия миорелаксантом, а комбинация миорелаксанта с НПВС. Эффективность и безопасность комбинированной терапии тиаколхикозидом и этодолаком обеспечивается применением их устойчивой комбинации в виде препарата ЭТОДИН ДУО (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 500 мг этодолака и 8 мг тиаколхикозид) производства АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», Республика Казахстан. Рекомендуется принимать ЭТОДИН ДУО взрослым и подросткам старше 16 лет для лечения остеоартроза, болевых синдромов позвоночного



столба, ревматизма по 1 таблетке после еды с водой максимум 2 раза в день, каждые 12 часов. Продолжительность лечения 7 дней.

На фармацевтическом рынке Казахстана ЭТОДИН ДУО является уникальным препаратом, содержащим высокоэффективную комбинацию НПВП (этодолак) и миорелаксанта (тиококолхикозид) в удобной лекарственной форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Противопоказан к применению препарат при гиперчувствительности к этодоллаку и тиококолхикозиду или к любому из вспомогательных веществ, при развивающейся аллергической реакции во время лечения аспирином или другими препаратами НПВП в связи с возможными перекрестными медикаментозными реакциями или у пациентов с острой астмой, ринитом или крапивницей в анамнезе; при желудочно-кишечном кровотечении или перфорацией в анамнезе, связанной с предыдущим лечением препаратами НПВП; при сердечной недостаточности, непосредственно перед или после шунтирования и кардиохирургии; при активной язве желудка или язвами желудка в анамнезе (включая желудочно-кишечное кровотечение, вызванное другими препаратами НПВП); при расслабленном пара-

личе; при мышечной гипотонии; во время беременности и лактации; педиатрическим пациентам в возрасте 16 лет и младше, а также женщинам детородного возраста, которые не используют эффективные методы контрацепции.

Поскольку в остром периоде болей в спине лекарственная терапия должна быть направлена в первую очередь на купирование болевого синдрома, применение НПВП является необходимым и оправданным (препараты первой линии). НПВП способны проникать в ткань ЦНС, в результате чего они влияют и на периферический, и на центральный механизм развития боли, обеспечивая при этом значительный противовоспалительный эффект. В этом их существенное преимущество по сравнению с иными симптоматическими средствами. Следует отметить, что сами пациенты считают эффективное обезболивание важнейшим критерием квалификации врача и уровня медицинской помощи. Докладательная база эффективности и безопасности этодоллака, подробно проанализированная британскими экспертами в рамках программы Health Technology Assessment (HTA), свидетельствует, что этодолак зарекомендовал себя как высокоэффективное болеутоляю-

щее средство при остеоартрите и ревматоидном артрите с большей степенью безопасности по сравнению с неселективными НПВП. Его применение сопровождалось более низкой частотой неблагоприятных событий, в том числе гастроинтестинальных, при сходной эффективности с неселективными ингибиторами ЦОГ.

Комбинированное терапевтическое воздействие позволяет достичь положительного синергетического клинического эффекта, минимизировать нерациональное применение НПВП и, как следствие, побочные эффекты и риски отдаленных осложнений при лечении пациентов с болями в спине. Добавление тиококолхикозид к этодоллаку может ускорять процесс выздоровления пациентов с НБС за счет более интенсивного облегчения боли и повышения функциональной активности в течение дня. Эффективность тиококолхикозид обусловлена также наличием противовоспалительного эффекта с поликомбинированным действием на рецепторы антиноцицептивной системы и глицина. Терапия тиококолхикозид в сочетании с НПВС хорошо переносится, частота побочных эффектов от комбинированной терапии не превышает частоту побочных эффектов от терапии НПВС.

#### Список литературы:

1. Bellamy N. Etodolac in the management of pain: a clinical review of a multipurpose analgesic. *Inflammopharmacology*. 1997;5(2):139-52.
2. Brocks D.R., Jamali F. Etodolac clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1994 Apr;26(4):259-74.
3. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 Apr;12(11):1-278.
4. Chenot J.F., Greitemann B., Kladny B. et al. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Dec 25;114(51-52):883-90.
5. Csiba L., Zhussupova A.S., Likhachev S.A., Parfenov V.A., Churyukanov M.V., Guekht A.B. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2018, vol. 118(12), pp. 100–113.
6. Janbroers J.M. Review of the toxicology, pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiocolchicoside, a GABA-agonist musclerelaxant with anti-inflammatory and analgesic actions. *Acta Ther.*, 1987, vol. 13, pp. 221–7.
7. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. The role of muscle relaxants in the treatment of spasticity. *RMJ*, 2014, no 22, pp. 1605–1608.
8. Kamath A. Thiocolchicoside: A review. *DHR International Journal Of Medical Sciences*, 2013, no 4, pp. 39–45.
9. Lin S., Levin L., Emodi O. et al. Etodolac versus dexamethasone effect in reduction of postoperative symptoms following surgical endodontic treatment: a double-blind study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Jun;101(6):814-7.
10. Maccagno A., Di Giorgio E., Romanowicz A. Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin*. 1991;12(7):423-9.
11. Maher .C, Ferreira G. Time to reconsider what Global Burden of Disease studies really tell us about low back pain. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):306-8.
12. Meretsky V.M. Application of muscle relaxants in the complex treatment of lower back pain. *The world of medicine and biology*, 2015, no 3, pp. 63–67.

13. Oros M.M., Grabar V.V. Back pain and muscle spasm: what a neurologist needs to know. *Health of Ukraine (neurology)*, 2018, pp. 43–44.
14. Paulus H.E., Di Primeo D., Sharp J.T. et al. Long-Term Etodolac Study Investigators. Patient retention and hand-wrist radiograph progression of rheumatoid arthritis during a 3-year prospective study that prohibited disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol.* 2004 Mar;31(3):470-81.
15. Reduto V., Reduto E. Experience in the Use of Centrally Acting Muscle Relaxant Reblaks (Thiocolchicoside) in the Treatment of Vertebral Dorsalgia. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*, 2019, vol. 9, no 1, pp. 139–144.
16. Silva de Oliveira JC, Grossi de Oliveira GA, Bassi AP. Comparative Assessment of the Effect of Ibuprofen and Etodolac on Edema, Trismus, and Pain in Lower Third Molar Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Aug;74(8):1524-30.
17. Tereshchenko O. Myorelaxants in the treatment of non-specific pain in the lower back. *Neuro News: Psychoneurology and Neuropsychiatry*, 2017, no 3 (87), pp. 46–48.
18. Urits I., Burshtein A., Sharma M. et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 Mar 11;23(3):23.
19. Usova N.N., Tsukanov A.N., Savostin A.P., Struk M.L. Therapeutic possibilities of Thiocolchicoside for back pain. *Medical and Biological Problems of Life Activity*, 2018 no 2(20), pp. 112–117.
20. Walker B.F. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord.* 2000 Jun;13(3):205-17.
21. Головачева В.А., Табеева Г.Р., Головачева А.А. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2023, 15 (3), 85-94.
22. Каратеев А.Е. Этодолак: хорошо известен и активно используется в разных странах мира. Пора бы и нам? *Научно-практическая ревматология*, 2011, 57 (4), 468-473.
23. Лесная О.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: более 30 лет на пике актуальности. *Трудный пациент*, 2018, 16 (11), 45-49.
24. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):247-65.
25. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2S):7-16.
26. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):4-11.
27. Сорока Н.Ф. Этодолак (Этодин Форт) – проверенный временем и клинической практикой нестероидный противовоспалительный препарат. *Медицинские новости*, 2011, (6), 41-44.
28. Хайтович Е.Д., Ших Е.В. Клинико-фармакологические особенности оксикамов: эффективность, безопасность. *Фармакология & Фармакотерапия*, 2022, (5), 8-17.
29. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Аничков Д.А. Безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов: анализ данных последних лет. *Клиницист*, 2020, 14 (1-2), 91-99.
30. Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневашев Е.Н., Ветрова Т.В. Общая характеристика и особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении дорсопатий в клинической практике (обзор литературы). *Медицинский совет*, 2022, 16 (23), 68-77.

# ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЭТОДИН® ДУО

**Торговое наименование**  
ЭТОДИН® ДУО

**Международное непатентованное название**  
Этодолак / Тиокопхикозид

**Лекарственная форма, дозировка**  
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500мг/8мг

**Фармакотерапевтическая группа**  
Костно-мышечная система. Противовоспалительные и противоревматические препараты. Противовоспалительных препаратов комбинации. Противовоспалительных препаратов комбин  
Код АТХ: М01ВХ.  
*Механизм действия:*

**Этодолак**  
Этодолак - нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), проявляющий противовоспалительную, обезболивающую и жаропонижающую активность на моделях животных. Механизм действия этодолака, как и других НПВП, до конца не изучен, но может быть связан с ингибированием простагландин-синтазы.

**Тиокопхикозид**  
Тиокопхикозид является полусинтетическим сульфатированным производным колхикозида с фармакологическим действием мышечного релаксатора.  
Тиокопхикозид, ин-витро, связывается только с ГАМК-рецепторами типа А и стрихнин-чувствительными глициновыми рецепторами. Тиокопхикозид, действующий в качестве антагониста ГАМК-рецепторов, его миорелаксантное действие может быть оказано на надспинальном уровне, через сложные механизмы регулирования, хотя глицинергический механизм действия не может быть исключен. Характеристики взаимодействия тиокопхикозида с ГАМК-рецепторами типа А качественно и количественно разделяются его основным циркулирующим метаболитом - глюкуронидированным производным.

**Показания к применению**  
ЭТОДИН® ДУО показан взрослым и подросткам старше 16 лет для лечения остеоартроза, болевых синдромов позвоночного столба, ревматизма, не связанных с суставными, болезненными мышечными спазмами при острой патологии позвоночника и при болях после травм и хирургических вмешательств.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**  
**Противопоказания**  
при повышенной чувствительности к этодолаку и/или соединениям, содержащим тиокопхикозид, а также к любому из веществ, содержащихся в препарате; при развивающейся аллергической реакции во время лечения аспирином или другими препаратами НПВП в связи с возможными перекрестными медикаментозными реакциями или у пациентов с острой астмой, ринитом или крапивницей в анамнезе; при желудочно-кишечном кровотечении или перфорацией в анамнезе, связанной с предыдущим лечением препаратами НПВП; При сердечной недостаточности, непосредственно перед или после шунтирования и кардиохирургии; при активной язве желудка или

язвами желудка в анамнезе (включая желудочно-кишечное кровотечение, вызванное другими препаратами НПВП); при расслабленном параличе; при мышечной гипотонии; Во время беременности и лактации; Педиатрические пациенты в возрасте 16 лет и младше, а также женщины детородного возраста, которые не используют эффективные методы контрацепции.

**Специальные предупреждения**  
Исследования лекарственных взаимодействий проводились только среди взрослых.  
*Во время беременности или лактации*  
Противопоказано во время беременности и у женщин детородного возраста, не использующих эффективные методы контрацепции.  
Влияние этодолака на роды и родовспоможение у беременных женщин неизвестно.  
На поздних сроках беременности, как и в случае с другими НПВП, следует избегать этодолака в третьем триместре, так как он может вызвать преждевременное закрытие артериального протока.

Поскольку тиокопхикозид выделяется в материнское молоко, использование ЭТОДИН® ДУО противопоказано во время кормления грудью.

**Рекомендации по применению**  
**Режим дозирования**  
Как и в случае с другими НПВП, необходимо найти наименьшую дозу для каждого пациента.  
Принимать взрослым по 1 таблетке максимум 2 раза в день, каждые 12 часов. Продолжительность лечения 7 дней.

**Срок хранения**  
Срок годности 2 года  
Не применять по истечении срока годности!

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

**Условия отпуска из аптек**  
по рецепту  
PK-JC-5№024854, серия CFEA018B, годен до 07.2025 г.

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е. Номер телефона: (+7 727) 399-50-50; Номер факса: (+7 727) 399-60-60; Адрес электронной почты nobel@nobel.kz



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



DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-7-48-52

## Отдаленные результаты исследования двигательных функций у больных эпилепсией с двигательными нарушениями, прошедших курс реабилитации

Е.А. Букреева<sup>1,3</sup>, П.Л. Соколов<sup>1</sup>, Е.Ю. Сергеенко<sup>1,3</sup>, А.И. Крапивкин<sup>1</sup>, О.А. Лайшева<sup>2,3</sup>, Н.В. Чебаненко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям имени Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup>Российская детская клиническая больница – обособленное структурное подразделение ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

**Введение.** Эпилепсия имеет различную природу и отличается многообразием клинических проявлений. Сочетание эпилепсии и двигательных расстройств ставит один из самых серьезных вопросов в нейрореабилитологии: возможно ли реабилитационное воздействие при эпилепсии? Этот вопрос нельзя считать разрешенным в силу продолжающихся дискуссий. Тем более не изучен вопрос о динамике двигательных функций у таких пациентов по окончании реабилитации.

**Цель исследования.** Проследить отдаленные результаты реабилитационного лечения детей раннего возраста, страдающих эпилепсией, сопровождающейся нарушением функции движения.

**Дизайн.** Одноцентровое ретроспективное исследование.

**Материалы и методы.** Исследуемую когорту составили 38 пациентов (19 девочек и 19 мальчиков) с эпилепсией и двигательными нарушениями, прошедшие реабилитационное лечение в 2005–2015 гг. Пациенты 1-й группы получали медицинский массаж, 2-й – Войта-терапию, 3-й – сочетание этих методик. Цикл состоял из 3 курсов лечения с интервалом 2–5 мес, 10–15 сеансов по 25–30 мин ежедневно. Катамнестическая оценка состояния моторных функций проводилась в 2020–2021 гг., средний период наблюдения составил  $121,89 \pm 5,32$  мес после окончания медицинской реабилитации, за этот период пациенты продолжали получать реабилитационные мероприятия.

**Результаты.** По завершении цикла реабилитационных мероприятий во всех 3 группах был достигнут положительный результат. При сравнении показателей, полученных после окончания реабилитации, с таковыми, полученными в процессе катамнестического наблюдения, наиболее значимой была положительная динамика в 3-й группе ( $\chi^2$  Пирсона = 6,533;  $p = 0,038$ ). Во 2-й группе разница была также статистически значимой ( $\chi^2 = 27,137$ ;  $p = 0,001$ ), но меньшей, чем в 3-й. В 1-й группе различия были наименьшими, но статистически значимыми ( $\chi^2 = 39,000$ ;  $p = 0,0001$ ). Таким образом, во всех группах продемонстрировано прогрессирующее улучшение по шкале GMFCS, при этом в 3-й группе результат был наилучшим.

**Заключение.** На основании проведенной оценки можно утверждать, что достигнутый уровень по шкале GMFCS после курса медицинской реабилитации пациентам с эпилепсией с нарушением двигательной функции в раннем возрасте можно не только сохранить, но и улучшить.

**Ключевые слова:** эпилепсия, двигательные нарушения, медицинская реабилитация, дети, массаж

Для цитирования: Букреева Е.А., Соколов П.Л., Сергеенко Е.Ю., Крапивкин А.И., Лайшева О.А., Чебаненко Н.В. Отдаленные результаты исследования двигательных функций у больных эпилепсией с двигательными нарушениями, прошедших курс реабилитации. Доктор.Ру. 2023;22(7):48–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-48-52

### Long-Term Results of the Study of Motor Functions in Epilepsy Patients with Motor Disorders who Passed the Course of Rehabilitation Treatment

E.A. Bukreeva<sup>1,3</sup>, P.L. Sokolov<sup>1</sup>, E.Yu. Sergeenko<sup>1,3</sup>, A.I. Krapivkin<sup>1</sup>, O.A. Laisheva<sup>2,3</sup>, N.V. Chebanenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenytsky; 38, Aviatorov Str., Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University; 117 Leninsky Prosp., Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation 117997

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, build. 1, Barrikadnaya Str. Moscow, Russian Federation  
Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. – E-mail: nataqwe@yandex.ru



**Introduction.** Epilepsy has a different nature and is characterized by a variety of clinical manifestations. The combination of epilepsy and movement disorders raises one of the most serious questions in neurorehabilitation: is the rehabilitation effect itself possible in epilepsy? At present, this issue cannot be considered resolved due to ongoing discussions.

**Aim.** To determine the long-term results of the rehabilitation of young children suffering from epilepsy accompanied by motor dysfunction.

**Design.** Single-center retrospective study.

**Materials and methods.** The study group consisted of 38 patients (19 girls and the same number of boys) with epilepsy and movement disorders, who underwent rehabilitation treatment from 2005 to 2015 in the following volume: in the 1st group – medical massage, in the 2<sup>nd</sup> – Vojta-therapy and in the 3<sup>rd</sup> – a combination of these methods. The cycle consisted of three courses of treatment with an interval of 2 to 5 months. The course included 10–15 sessions for 25–30 minutes daily. A follow-up assessment of the state of motor functions was carried out in the period from 2020 to 2021, the average follow-up period was  $121.89 \pm 5.32$  months,  $Me = 126.00$  [96.00; 156.00],  $SD = 32.84$  after the end of medical rehabilitation during this period, patients continued to receive rehabilitation measures.

**Results.** Upon completion of the cycle of rehabilitation measures, a positive result was achieved in all 3 groups. We compared the indicators obtained at the end of rehabilitation and according to follow-up data. The most pronounced was the positive difference between the indicators after the end of the course and those obtained in the follow-up in the 3<sup>rd</sup> group ( $\chi^2$  Pearson = 6.533;  $p = 0.038$ ). In the 2<sup>nd</sup> group, the difference was also statistically significant ( $\chi^2 = 27.137$ ;  $p = 0.001$ ), but less than in the 3<sup>rd</sup> group. In the 1<sup>st</sup> group, the differences were the smallest, but, nevertheless, statistically significant ( $\chi^2 = 39.000$ ,  $p = 0.0001$ ). Thus, in all groups, a progressive improvement on the GMFCS scale was demonstrated, while in the 3<sup>rd</sup> group the result was the best.

**Conclusion.** Thus, the improvement on the GMFCS scale achieved during the rehabilitation of patients with epilepsy and impaired motor function can not only be maintained, but also improved.

**Keywords:** epilepsy, movement disorders, medical rehabilitation, children, massage

For citation: Bukreeva E.A., Sokolov P.L., Sergeenko E.Y., Krapivkin A.I., Laisheva O.A., Chebanenko N.V. Long-term results of the study of motor functions in epilepsy patients with motor disorders who passed the course of rehabilitation treatment. Doctor.Ru. 2023;22(7):48–52. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-48-52

## Введение

Эпилепсией считают заболевание головного мозга, отвечающее следующим критериям:

- 1) не менее 2 неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч;
- 2) 1 неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива (не менее 60 %) после 2 спонтанных приступов, в следующие 10 лет;
- 3) диагноз эпилептического синдрома [1].

Эпилепсия имеет различную природу и отличается многообразием клинических проявлений [2]. Более половины детей, перенесших судороги в младенчестве, страдают различными неврологическими нарушениями: двигательные расстройства, различной степени астенизация, ментальные расстройства [3]. Сочетание эпилепсии и двигательных расстройств ставит один из самых серьезных вопросов в нейрореабилитологии: возможно ли реабилитационное воздействие при эпилепсии? Этот вопрос нельзя считать разрешенным в силу продолжающихся дискуссий. Есть от-

дельные сообщения, допускающие использование при таких состояниях массажа и лечебной гимнастики [4]. Условием применения методик восстановительного лечения считается устойчивая ремиссия или отсутствие клинических приступов. Таким образом, можно констатировать необходимость изучения данной проблемы ввиду ее несомненной значимости [5]. При наличии работ, посвященных реабилитационному лечению больных с эпилепсией, в литературе практически отсутствуют данные казахстанского наблюдения за такими пациентами по его окончании.

Цель исследования – проследить отдаленные результаты реабилитационного лечения детей раннего возраста, страдающих эпилепсией, сопровождающейся нарушением функции движения.

## Материалы и методы

Обследовали 38 пациентов (19 мальчиков и 19 девочек) с эпилепсией и двигательными нарушениями. В 2005–2015 гг., в возрасте 9–24 мес (средний возраст  $13,8 \pm 4,86$  мес;  $Me = 12,00$  [10,00; 14,00] мес;  $SD = 0,44$ ), пациенты проходили реабилитационное лечение в следующем объеме: в 1-й группе – медицинский массаж ( $n = 13$ ), во 2-й – Войта-тера-

пия ( $n = 11$ ), в 3-й – сочетание этих методик ( $n = 14$ ). В 2020–2021 гг. оценивали результаты прохождения курса реабилитации, средний период наблюдения составил 10 лет; возраст пациентов – 9–14 лет, средний возраст  $13,80 \pm 0,44$  года,  $Me = 12,00$  [10,00; 14,00],  $SD = 4,86$ .

Оценку моторных функций по окончании курса терапии проводили по шкале Gross Motor Function Classification System (GMFCS) [6], при изучении отдаленных результатов применяли ее модификацию GMFCS-88 [7].

Результаты обрабатывали с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23 для Windows. Статистический анализ качественных показателей выполняли на основе данных, сгруппированных в таблицы сопряженности, с применением критерия  $\chi^2$  Пирсона. Сравнение количественных данных проводили по критерию Вилкоксона. Порогом значимости было значение  $p \leq 0,05$ .

Исследование выполнено неинвазивным методом в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2013 г.) с условием информированного добровольного согласия родителей (законных представителей) пациентов.

**Результаты**

Распределение пациентов по возрасту, полу и среднему периоду наблюдения приведено в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту ( $\chi^2 = 26,081$ ;  $p = 0,248$ ), полу ( $\chi^2 = 4,921$ ;  $p = 0,085$ ) и среднему периоду наблюдения ( $\chi^2 = 17,939$ ;  $p = 0,581$ ).

Детей, страдающих структурной эпилепсией, было 25 (93,5 %), генетически детерминированным эпилептический процесс был в 22 (28,9 %) случаях, природа заболевания не была установлена у 2 (5,3 %) детей (табл. 2). Группы пациентов были сопоставимы по этиологии эпилепсии.

До начала реабилитационных мероприятий пациенты классифицировались в III, IV и V уровнях по шкале GMFCS (табл. 3). По окончании реабилитации во всех 3 группах был достигнут положительный результат.

В 1-й группе I уровня шкалы GMFCS по отдаленным результатам не достиг никто, на II уровень были квалифицированы 4 пациента, по 3 пациента остались на III, IV, V уровнях (различия в результатах статистически значимы ( $\chi^2 = 21,667$ ;  $p = 0,010$ )).

Во 2-й группе на I уровень был классифицирован после реабилитации 1 пациент. По отдаленным результатам на I уровень классифицированы 4 пациента, 5 пациентов остались на II уровне, по 1 – на III, IV, V уровнях. Различия в результатах статистически значимы ( $\chi^2 = 24,619$ ;  $p = 0,017$ ).

В 3-й группе повысили уровень по шкале GMFCS до I после проведения медицинской реабилитации 6 детей. По данным катamnестического наблюдения I уровня достигли 4 пациента, имевшие II уровень,

а 3 пациента, имевшие III уровень, реклассифицировались до II уровня. Различия в результатах были статистически значимы ( $\chi^2 = 6,873$ ;  $p = 0,032$ ). Таким образом, 11 пациентов, получавших комплексное реабилитационное лечение, были классифицированы на I уровень. Средние показатели моторных функций по шкале GMFCS представлены в табл. 4.

При сравнении показателей, полученных по окончании реабилитации и по данным катamnеза, наиболее значимой была положительная динамика между окончанием курса и по данным катamnеза в 3-й группе ( $\chi^2 = 6,533$ ;  $p = 0,038$ ). Во 2-й группе разница была также статистически значимой ( $\chi^2 = 27,137$ ;  $p = 0,001$ ), но меньшей, чем в 3-й группе. В 1-й группе различия были наименьшими, но, тем

Таблица 1. Распределение пациентов (n = 38) по возрасту, полу и среднему периоду наблюдения

Группа	n (%)	Возраст, лет			Средний период наблюдения, мес			
		M ± m	SD	Me [Q1, Q3]	M ± m	SD	Me [Q1; Q3]	
1-я (n = 13)	мальчики	7 (53,8 %)	10,00 ± 1,34	3,55	11,00 [6,00; 13,00]	131,08 ± 9,6	34,80	144,00 [102,00; 156,00]
	девочки	6 (46,2 %)	12,00 ± 1,26	3,09	13,00 [10,50; 13,50]			
2-я (n = 11)	мальчики	8 (72,7 %)	8,87 ± 1,12	3,18	12,00 [5,50; 12,00]	113,45 ± 8,46	28,07	108,00 [96,00; 132,00]
	девочки	3 (27,3 %)	8,75 ± 2,51	4,35	13,50 [5,00; 6,00]			
3-я (n = 14)	мальчики	4 (28,5 %)	9,00 ± 1,82	3,65	9,00 [5,50; 12,50]	120,00 ± 9,24	28,07	126,00 [81,00; 147,00]
	девочки	10 (71,4 %)	8,62 ± 1,20	3,78	11,00 [6,08; 13,25]			

Таблица 2. Распределение пациентов (n = 38) по виду эпилепсии, n (%)

Этиология эпилепсии	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Структурная	12 (92,3 %)	1 (9,1 %)	1 (7,1 %)
Генетическая	1 (7,7 %)	6 (54,5 %)	7 (50,0 %)
Неизвестной этиологии	–	4 (36,4 %)	6 (42,9 %)

Таблица 3. Распределение пациентов (n = 38) по уровням шкалы GMFCS, n, %

Группа	GMFCS шкала	I уровень	II уровень	III уровень	IV уровень	V уровень
1-я (n = 13)	Исходно	–	–	2 (15,4 %)	7 (53,8 %)	4 (30,8 %)
	После реабилитации	–	3 (23,1 %)	3 (23,1 %)	3 (23,1 %)	4 (30,8 %)
	Катamnез	–	4 (30,8 %)	3 (23,1 %)	3 (23,1 %)	3 (23,1 %)
2-я (n = 11)	Исходно	–	–	2 (18,2 %)	5 (45,5 %)	4 (36,4 %)
	После реабилитации	1 (9,1 %)	7 (63,7 %)	1 (9,1 %)	–	2 (18,2 %)
	Катamnез	3 (27,3 %)	5 (45,5 %)	1 (9,1 %)	1 (9,1 %)	1 (9,1 %)
3-я (n = 14)	Исходно	–	–	3 (21,4 %)	7 (50,0 %)	4 (28,6 %)
	После реабилитации	6 (42,9 %)	5 (35,7 %)	3 (21,4 %)	–	–
	Катamnез	11 (78,6 %)	3 (21,4 %)	–	–	–





Таблица 4. Средние показатели моторных функций пациентов (n = 38) по шкале GMFCS, баллы

Группа	Период исследования	M ± Se	SD	Me [Q1; Q3]
1-я (n = 13)	После реабилитации	40,98 ± 5,53	20,70	38,98 [14,21; 64,72]
	Катамнез	49,85 ± 5,53	19,93	47,24 [29,22; 70,28]
2-я (n = 11)	После реабилитации	50,98 ± 6,14	20,39	56,76 [40,12; 66,52]
	Катамнез	66,56 ± 7,56	25,09	78,24 [58,43; 81,02]
3-я (n = 14)	После реабилитации	69,29 ± 4,11	15,37	69,83 [55,12; 87,70]
	Катамнез	84,47 ± 2,48	9,28	89,05 [81,62; 90,19]

не менее, статистически значимыми ( $\chi^2 = 39,000$ ;  $p = 0,0001$ )

Таким образом, во всех группах продемонстрировано прогрессирующее улучшение по шкале GMFCS, при этом в 3-й группе результат был наилучшим.

### Обсуждение

По данным Л.В. Шалькевич и соавт., у детей раннего возраста высокая частота нарушений моторных функций при эпилепсии, которые формируются уже в дебюте заболевания до начала противоэпилептической терапии, и эти нарушения сохраняются в старшем возрасте [8], что обосновывает необходимость включения реабилитации уже на этапе начала заболевания.

Ранняя реабилитация позволяет эффективно компенсировать нарушения моторных функций и снизить возможность формирования грубых двигательных дефектов, приводящих к инвалидизации и нарушению социального статуса пациентов [9].

На фоне противоэпилептической медикаментозной терапии по достижении ремиссии объем реабилитации постепенно можно расширять [10].

### Заключение

На основании проведенной нами оценки можно утверждать, что достигнутый уровень по шкале GMFCS при проведении медицинской реабилитации пациентам с эпилепсией с нарушением двигательной функции в раннем возрасте можно не только сохранить, но и в дальнейшем улучшить.

Реабилитация детей с эпилепсией должна быть целостной системой, подчиненной единой цели – восстановлению биологического и социального статуса пациента, и руководствоваться принципом преемственности.

### Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед

публикацией. Вклад каждого из авторов: Букреева Е.А. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Соколов П.Л. – написание текста, редактирование; Сергеенко Е.Ю., Чебаненко Н.В. – написание текста; Крапивкин А.И. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Лайшева О.А. – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста, редактирование.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

### Этическое утверждение

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов.

### Список литературы:

1. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4): 475–482.
2. Ackermann S., Le Roux S., Wilmshurst J.M. Epidemiology of children with epilepsy at a tertiary referral centre in South Africa. *Seizure*. 2019;70:82–89. DOI:10.1016/j.seizure.2019.06.018
3. Glass H.C., Shellhaas R.A., Wusthoff C.J. et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J. Pediatr*. 2016;174:98–103.e1. DOI:10.1016/j.jpeds.2016.03.035
4. Быкова О.В., Платонова А.Н., Балканская С.В., Батышева Т.Т. Детский церебральный паралич и эпилепсия – подходы к лечению и реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;112(7-2):64–70. Bykova O.V., Platonova A.N., Balkanskaya S.V., Batusheva T.T. Cerebral palsy and epilepsy – approaches to treatment and rehabilitation. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(7-2):64–70. (in Russian)
5. Кенжегулова Р.Б. Проблемы реабилитации детей с эпилепсией. *Kazakh Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2020;(1):17–24. Kenzhegulova R.B. Rehabilitation problems for children with epilepsy. *Kazakh Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2020;(1):17–24. (in Russian)
6. Rosenbaum P.L., Walter S.D., Hanna S.E. et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *JAMA*. 2002;288(11):1357–1363. DOI:10.1001/jama.288.11.1357
7. Gorter J.W., Ketelaar M., Rosenbaum P. et al. Use of the GMFCS in infants with CP: the need for reclassification at age 2 years or older. *Dev. Med. Child Neurol*. 2009;51(1):46–52. DOI:10.1111/j.1469-8749.2008.03117.x
8. Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В. Возрастные аспекты коморбидных нарушений и медицинской реабилитации у детей с эпилепсией. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019;(3):283–288. Shalkevich L.V., Zhevneronok I.V. Age aspects of comorbidity and medical rehabilitation in children with epilepsy. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(3):283–288. DOI:10.25298/2221-8785-2019-17-3-283-288 (in Russian)

Полный список литературы находится в редакции  
*Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», 2023;22(7):48–52*

## Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России: применение у пациентов с хронической болью в спине (сообщение 3)

Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>, Кара́теев А.Е.<sup>1</sup>, Алексе́ева Л.И.<sup>1,2</sup>, Таскина Е.А.<sup>1</sup>, Данилов Ан.Б.<sup>3</sup>, Живолупов С.А.<sup>4</sup>, Самарцев И.Н.<sup>4</sup>, Баранцевич Е.Р.<sup>5</sup>, Рачин А.П.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва;

<sup>4</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>6</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

**Применение медленнодействующих болезнью-модифицирующих симптоматических средств, таких как биоактивный концентрат мелких морских рыб (БКММР, Алфлутоп), рассматривается в качестве потенциального элемента комплексной терапии хронической неспецифической боли в спине (ХНБС). Цель исследования – оценить эффективность курса БКММР у больных с ХНБС в реальной клинической практике.**

**Материал и методы.** Проведено открытое наблюдательное исследование, включавшее 10 047 пациентов с ХНБС (возраст –  $58,3 \pm 14,9$  года, 58,4 % женщины), испытывающих умеренно выраженную или выраженную боль – 60 [50; 70] мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Все пациенты получили курс препарата БКММР: 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно № 20 или 2 мл в/м через день № 10. Также 68,8 % пациентов использовали нестероидные противовоспалительные препараты. Результат лечения оценивался через 10 дней после завершения курса терапии БКММР (через 30 дней после начала лечения).

**Результаты и обсуждение.** Под влиянием лечения интенсивность боли снизилась с 60 [50; 70] до 20 [10; 30] мм по ВАШ ( $p < 0,0001$ ), общая оценка состояния здоровья пациентом повысилась с 50 [30; 60] до 80 [60; 90] мм по ВАШ ( $p < 0,0001$ ), а оценка качества жизни (по EQ-5D) – с 0,52 [0,06; 0,66] до 0,8 [0,71; 1] балла ( $p < 0,0001$ ). Хороший ответ на терапию (снижение боли > 50 %) зафиксирован у 73 % пациентов. В среднем улучшение состояния отмечалось на 8-й [5; 10] день терапии БКММР. Не было зарегистрировано серьезных нежелательных реакций, связанных с применением препарата. Пожилой возраст, избыточная масса тела, исходно более выраженная боль, а также наличие коморбидной патологии несколько чаще ассоциировались с менее выраженным ответом на терапию.

**Заключение.** Применение БКММР быстро и эффективно снижает выраженность боли и других симптомов, связанных с ХНБС.

**Ключевые слова:** хроническая неспецифическая боль в спине; биоактивный концентрат мелких морских рыб (Алфлутоп); эффективность; безопасность

Для ссылки: Ли́ла АМ, Кара́теев АЕ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Данилов АнБ, Живолупов СА, Самарцев ИН, Баранцевич ЕР, Рачин АП. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России: применение у пациентов с хронической болью в спине (сообщение 3). Современная ревматология. 2024; 18 (1): 70-75. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-70-75

**Alflutop Russian longitudinal multicenter observational study: use in patients with chronic back pain (message 3)**

Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Karateev A.E.<sup>1</sup>, Alexeeva L.I.<sup>1,2</sup>, Taskina E.A.<sup>1</sup>, Danilov An.B.<sup>3</sup>, Zhivolupov S.A.<sup>4</sup>, Samartsev I.N.<sup>4</sup>, Barantsevich E.R.<sup>5</sup>, Rachin A.P.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

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

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;

<sup>4</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg;

<sup>5</sup>Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

<sup>6</sup>National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow

The use of slow-acting disease - modifying symptomatic drugs, such as bioactive concentrate from small marine fish (BCSMF, Alflutop), is considered a potential element of complex therapy for chronic non-specific back pain (CNBP).

Objective: to evaluate the efficacy of the BCSMF in patients with CNBP in real-life clinical practice.

Material and methods. An open observational study included 10,047 patients with CNBP (age –  $58.3 \pm 14.9$  years, 58.4 %



women) with moderate or severe pain – 60 [50; 70] mm on the visual analogue scale (VAS). All patients received a course of BCSMF medication: 1 ml intramuscular (IM) daily No. 20 or 2 ml IM every other day No. 10. 68.8 % of patients also took non-steroidal anti-inflammatory drugs. Treatment outcomes were assessed 10 days after completion of BCSMF therapy (30 days after initiation of treatment).

Results and discussion. As a treatment result, the pain intensity according to the VAS decreased from 60 [50; 70] to 20 [10; 30] mm ( $p < 0.0001$ ), the patients' overall health assessment according to the VAS increased from 50 [30; 60] to 80 [60; 90] mm ( $p < 0.0001$ ) and the quality of life assessment (EQ - 5D) – from 0.52 [0.06; 0.66] to 0.8 [0.71; 1] points ( $p < 0.0001$ ). A good response to treatment (pain reduction  $> 50\%$ ) was observed in 73 % of patients. On average, an improvement was observed on the 8th [5; 10] day of BCSMF therapy. There were no serious adverse effects associated with the use of the drug. Older age, overweight, initially more severe pain, and the presence of comorbid conditions were slightly more frequently associated with a less pronounced response to therapy.

Conclusion. The use of BCSMF rapidly and effectively reduces the severity of pain and other symptoms associated with CNBP.

**Keywords:** chronic non-specific back pain; bioactive concentrate from small marine fish (Alflutop); efficacy; safety

Хроническая неспецифическая боль в спине (ХНБС) – общемировая медицинская и социальная проблема, привлекающая пристальное внимание практикующих врачей, ученых и организаторов медицины. В настоящее время это наиболее распространенная патология скелетно-мышечной системы, определяющая страдания, снижение трудоспособности и качества жизни (КЖ), инвалидизацию существенной части современной популяции [1–3]. По данным Исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease, 2019), частота ХНБС составляет 6,97 случая на 100 жителей, а расчетное число лиц с этим заболеванием достигает астрономической цифры – 568 млн человек [4]. Только в США финансовые потери, связанные с ХНБС, находятся на уровне 624 млрд долл. [5].

Патогенез ХНБС носит сложный, комплексный характер, описываемый в рамках биопсихосоциальной модели заболевания. Морфологической основой ХНБС могут являться воспалительные и дегенеративные изменения позвоночника, его суставов и связочного аппарата; основным функциональным элементом – стойкие нарушения биомеханики, определяющие механический стресс мышц и фасций спины. Принципиальное значение имеет также изменение восприятия боли и связанных с ней симптомов (усталость, скованность, боязнь движения, инсомния и др.), обусловленное нейропластическими процессами и психоэмоциональными нарушениями. Патогенетический комплекс дополняют

катастрофизация, негативные поведенческие реакции и общественные проблемы, вызванные ограничением физической и социальной активности пациента [1–3].

Соответственно, терапия ХНБС должна быть мультимодальной и воздействовать на основные звенья патогенеза заболевания. По современным представлениям, главными направлениями лечения таких пациентов являются немедикаментозные подходы (образование, различные виды лечебной физкультуры, физиотерапевтические методы, психотерапия и др.), рациональное применение анальгетиков (в основном нестероидных противовоспалительных препаратов, НПВП) и препаратов, снижающих выраженность центральной сенситизации, депрессии и тревоги (антидепрессанты) [2,5–7].

В последнее время большой интерес вызывает целесообразность использования при ХНБС препаратов из группы симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA, «хондропротекторы»). [2]. Эти препараты занимают принципиальную позицию в лечении остеоартрита (ОА) коленного и тазобедренного суставов, а также суставов кисти; по мнению большинства российских и многих зарубежных экспертов, симптоматическое и структурномодифицирующее действие, а также весьма благоприятный профиль безопасности SYSADOA при ОА хорошо доказаны [8].

Обоснованием применения SYSADOA при ХНБС является значительная роль в развитии этого

заболевания ОА фасеточных суставов (ФС). Согласно ряду исследований, данная патология является основным источником постоянной боли в спине у 30-50 % пациентов старше 50 лет [2, 9]. Это демонстрирует, в частности, исследование L. Manchikanti и соавт. [10], в котором участвовали 397 больных с ХНБС. Для подтверждения роли ФС как источника боли пациентам под рентгенологическим контролем дважды в течение 2 нед проводилось внутрисуставное введение двух местных анестетиков – сначала 1 % лидокаина, а затем 0,25 % бупивакаина. Тест считался положительным при снижении боли  $> 80\%$  после обеих инъекций. Такой результат был получен у 31 % пациентов.

Развитие ОА ФС, крупных суставов нижних конечностей и кистей определяется общими патогенетическими механизмами: механический стресс, некробиоз хондроцитов, остеоцитов и теноцитов, нарушение анаболических процессов, хроническое воспаление с продукцией цитокинов, медиаторов воспаления и факторов роста, дегенеративные изменения неоангиогенез, фиброз и гетеротопическая оссификация [9, 11]. Это позволяет предполагать, что SYSADOA, воздействующие на эти процессы, могут быть полезны и при ХНБС [2]. В нашей стране была проведена большая серия работ, в которых оценивалась эффективность SYSADOA при ХНБС. В частности, активно изучался терапевтический потенциал весьма популярного представителя данной лекарственной группы – биоактивного



концентрата мелких морских рыб (БКММР, Алфлутоп) для парентерального введения [12]. Результаты этих клинических испытаний показали отчетливое улучшение основных проявлений ХНБС. Тем не менее анализ эффективности лекарственного средства Алфлутоп в условиях реальной клинической практики имеет принципиальное значение для понимания его роли в составе комплексной терапии ХНБС.

**Цель исследования** – оценить эффективность курса инъекций препарата Алфлутоп при ХНБС в реальной клинической практике.

### Материал и методы

Нами был проведен анализ данных открытого наблюдательного неинтервенционного исследования ИСКРА (Исследование: назначение лекарственного препарата Алфлутоп, раствор для инъекций, при остеоартрите в условиях реальной клинической практики). Включение пациентов в исследование проводилось с ноября 2021 г. по декабрь 2022 г. в рамках всероссийской программы «Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутопа в России», которая охватывала 163 клинических центра в 58 городах России. Общий дизайн, цели и задачи данного проекта подробно рассмотрены в наших двух предыдущих публикациях [13, 14]. В исследовании эффективности БКММР при ХНБС в общей сложности участвовало 10 047 пациентов.

**Критерии включения:** боль в нижней части спины, сохраняющаяся на протяжении не менее 12 нед; выраженность боли > 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); подписанное информированное согласие.

**Критерии не включения:** пациенты с симптомами угрожающих жизни системных заболеваний, позволяющими предполагать специфическую причину боли в спине; с выраженной неврологической патологией (дискогенная радикулопатия, стеноз позвоночного канала); с психическими расстройствами; с противопоказаниями для назначения препарата (тяжелая коморбидная патология и/или функ-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ХНБС (n = 10 047)

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, %	58,4/41,6
Возраст, годы: M±s	58,3±14,9 60 [49; 68]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±s	27,9±4,7
Боль по ВАШ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [50; 70]
Прием НПВП, %	68,8
АГ, %	87
ИБС, %	28,8
ХСН, %	13,3
Ожирение, %	27,8
СД 2-го типа, %	27,9

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет.

циональная недостаточность), затрудняющими визиты к врачу в рамках протокола исследования.

Исследуемая группа была представлена лицами среднего и старшего возраста (преобладали женщины) с интенсивной болью в спине, которые нуждались в регулярном приеме НПВП. При этом подавляющее большинство пациентов имели те или иные коморбидные заболевания (наиболее часто – артериальную гипертензию, АГ; табл. 1).

Всем пациентам был назначен Алфлутоп по стандартной схеме: 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно № 20 или 2 мл в/м через день № 10. Решение о возможности использовать препарат принималось лечащим врачом по согласованию с пациентом на основании наличия показаний, зафиксированных в официальной инструкции препарата и ассоциированных с болью в спине («остеохондроз» и «спондилез»).

Помимо БКММР допускалось использование НПВП, если они были назначены до включения пациента в исследование.

Результаты лечения оценивали исходно (визит 1, В1) и через 10 дней после завершения курса инъекций БКММР, т.е. через 30 дней после начала исследования (визит 2, В2) по следующим параметрам:

1. Динамика интенсивности боли по ВАШ (0 – 100 мм, где 0 – отсутствие боли, 100 – невыносимая боль).
2. Общая оценка состояния

здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ (0 – 100 мм, где 0 – невыносимое состояние, 100 – отсутствие проблем).

3. Оценка КЖ по опроснику EuroQol-5D (EQ-5D).
4. Оценка результата терапии врачом: получен ли эффект от назначенной терапии, на какой день после начала лечения появился значимый результат.
5. Оценка приверженности терапии (0–100 %).
6. Удовлетворенность пациента терапией по ВАШ (0 – 100 мм, где 0 – отсутствие эффекта или ухудшение, 100 – превосходный результат).
7. Потребность в НПВП.

Информация о каждом клиническом наблюдении фиксировалась в анонимной исследовательской карте. В дальнейшем все полученные результаты были внесены в единую компьютерную базу данных.

Для статистической обработки была использована программа Statistica 12.0 (StatSoft, США). Был проведен анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ.

Применялись методы описательной статистики с определением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]), а так-



же оценка параметрических (t-тест Стьюдента) и непараметрических (тест Вилкоксона,  $\chi^2$ ) критериев. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Подавляющее большинство пациентов закончили полный или практически полный курс лечения Алфлутопом. Приверженность лечению составила  $96,6 \pm 11,3$  %, при этом в 93,9 % случаев она была  $> 80$  %.

Согласно полученным данным, после завершения курса терапии у большинства пациентов наблюдалось существенное улучшение состояния. Так, было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли (медиана дельты,  $\Delta$  - 67 %;  $p < 0,0001$ ), улучшение ОСЗП (медиана дельты,  $\Delta$  - 50 %;  $p < 0,0001$ ) и КЖ (медиана дельты,  $\Delta$  - 50 %;  $p < 0,0001$ ; рис. 1–3).

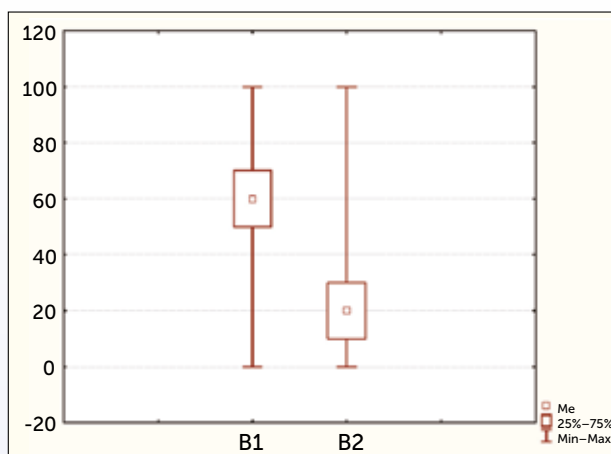
Хороший ответ на терапию (снижение интенсивности боли  $> 50$  % относительно исходного уровня) был отмечен у 73 % пациентов, уменьшение выраженности боли  $< 40$  мм по ВАШ (умеренная/слабая боль) – у 87,2 %.

Терапия с применением препарата Алфлутоп обеспечивала быстрый анальгетический эффект: значимое уменьшение интенсивности боли отмечалось уже на 8-й [5; 10] день после начала инъекций. Медиана оценки удовлетворенности лечением составила 80 [70; 95] мм по ВАШ, на позитивный эффект терапии указали 98,1 % пациентов. Выраженное снижение интенсивности боли и улучшение общего самочувствия, которое наблюдалось в большинстве случаев, привело к уменьшению потребности в НПВП: в начале терапии их получали 68,8 % пациентов, а в конце лечения – 62,4 % (ОР 1,1; 95 % ДИ 1,08 – 1,13;  $p < 0,0001$ ).

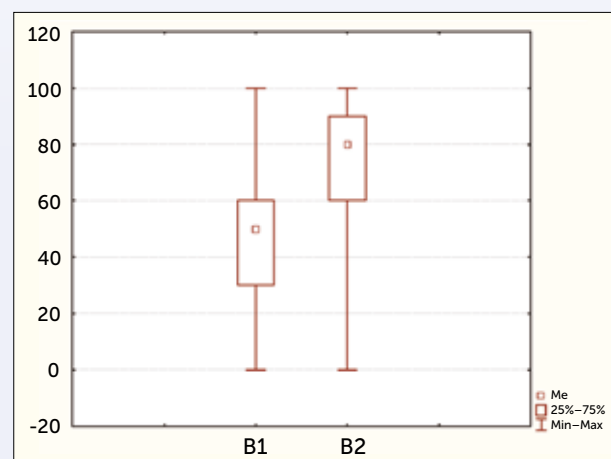
Дополнительно мы провели сравнительный анализ двух групп больных: в 1-ю группу были включены пациенты, у которых достигнут хороший эффект терапии (снижение боли  $> 50$  %); во 2-ю группу – лица с менее значимым ответом на лечение.

Согласно полученным данным, пациенты 2-й группы были старше, имели исходно более высокую интенсивность боли, более низкую ОСЗП и худшие показатели КЖ по EQ-5D. У них чаще диагностировались коморбидные заболевания: ИБС (ОР 1,39; 95 % ДИ 1,29-1,5;  $p < 0,0001$ ), ХСН (ОР 1,63; 95 % ДИ 1,45 – 1,84;  $p < 0,0001$ ) и избыточная масса тела (ОР 1,2; 95 % ДИ 1,13-1,29;  $p < 0,0001$ ). В группе с менее значимым ответом на лечение преобладали больные женского пола (ОР 1,14; 95 % ДИ 1,1-1,18;  $p < 0,0001$ ) с относительно низкой приверженностью терапии (ОР 1,04; 95 % ДИ 1,03-1,06;  $p < 0,0001$ ; табл. 2).

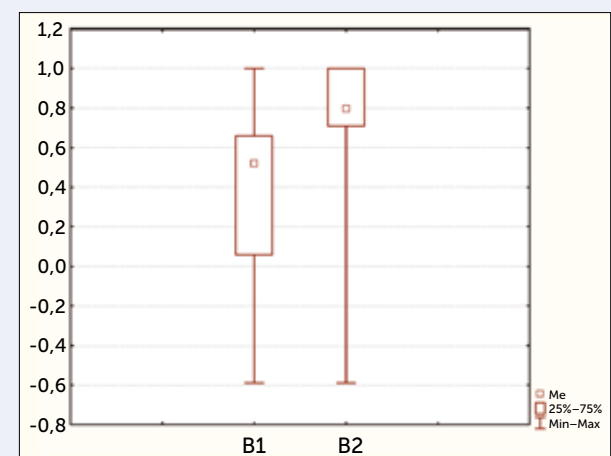
В ходе исследования не было зарегистрировано развития серьезных нежелательных реакций (НР), угрожающих жизни и/или потребовавших



**Рисунок 1.** Динамика интенсивности боли (по ВАШ) при ХНБС на фоне лечения БКММР



**Рисунок 2.** Динамика ОСЗП (по ВАШ) при ХНБС на фоне лечения БКММР



**Рисунок 3.** Динамика КЖ (по EQ - 5D) при ХНБС на фоне лечения БКММР

госпитализации пациентов, связанных с применением БКММР.

### Обсуждение

Результаты исследования ИСКРА свидетельствуют о высокой эффектив-

ности препарата Алфлутоп при ХНБС. После 1-го курса инъекций в подавляющем большинстве случаев выявлены существенное ( $> 50$  %) уменьшение интенсивности боли, улучшение общего состояния (ОСЗП) и КЖ, при-

чем эффект наступал быстро – в среднем уже на 8-й день лечения.

Важно отметить, что эффективность препарата была высоко оценена пациентами с ХНБС, о чем свидетельствовали данные самостоятельного заполнения опросников. Это указывает на хорошую комплаентность и значительный уровень удовлетворенности лечением.

Особую ценность результатам настоящего исследования придает внушительный характер выборки, включавшей более 10 тыс. пациентов из разных регионов страны.

Алфлутоп – препарат с оригинальным механизмом действия, который способен влиять на многие элементы патогенеза ХНБС. Так, он подавляет активность протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ и ADAMTs, участвующих в разрушении ткани позвонка и межпозвоночного диска и вызывающих сенситизацию ноцицепторов; блокирует эффекты цитокинов интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и предупреждает активацию внутриклеточных сигнальных путей (в том числе NF- $\kappa$ B/IKK), определяющих развитие воспаления; снижает синтез трансформирующего и сосудисто-эндотелиального факторов роста, ответственных за неоангиогенез и фиброз, и др. В целом Алфлутоп оказывает антиноцицептивное, противовоспалительное и антикатаболическое действие, что делает его весьма перспективным средством для контроля хронической скелетно-мышечной боли [12, 15].

За время, прошедшее с момента регистрации препарата, он подвергся серьезной проверке в ходе большой серии клинических работ и зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство. Недавно нами выполнен систематический обзор 12 клинических исследований лекарственного средства Алфлутоп при ХНБС (n = 1479) продолжительностью от 1 мес до 5 лет. Согласно полученным данным, применение БКММР обеспечивало снижение интенсивности боли на 26,8–72,9 % (в среднем на 56,4 %) по сравнению с

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов, достигших и не достигших снижения боли > 50 % по отношению к исходному уровню

Показатель	1-я группа (n=7144)	2-я группа (n=2647)	P
Возраст, годы:			
M $\pm$ s	56,6 $\pm$ 16,7 58 [48; 66]	62,5 $\pm$ 18,4 64 [56; 71]	<0,0001
Женщины/мужчины, %	56,3/43,7	64,3/35,7	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M $\pm$ s	27,7 $\pm$ 4,7	28,3 $\pm$ 4,8	<0,0001
Боль по ВАШ, мм:			
M $\pm$ s	56,9 $\pm$ 21,3 60 [40; 71]	59,9 $\pm$ 22,1 60 [50; 70]	<0,0001
EQ-5D, баллы:			
M $\pm$ s	0,42 $\pm$ 0,21 0,52 [0,1; 0,66]	0,34 $\pm$ 0,16 0,52 [-0,02; 0,59]	<0,0001
ОСЗП, мм по ВАШ:			
M $\pm$ s	44,9 $\pm$ 19,4 48,5 [30; 60]	49,6 $\pm$ 20,1 50 [40; 60]	<0,0001
АГ, %	86,7	86,9	>0,05
ИБС, %	25,2	35,1	<0,0001
ХСН, %	11,1	18,1	<0,0001
СД 2-го типа, %	27,5	28,1	>0,05
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> , %	26	31,3	<0,0001
Комплаентность >80%, %	94,9	91	<0,0001

исходным уровнем [12]. Как видно, этот результат вполне согласуется с данными, полученными в исследовании ИСКРА. Среди работ, включенных в систематический обзор и подтверждающих терапевтический потенциал препарата при ХНБС, следует отметить двойное слепое плацебо-контролируемое исследование О.С. Левина и соавт. [16], полностью соответствующее требованиям доказательной медицины.

Позитивным моментом является отсутствие случаев серьезных осложнений (серьезных НР) на фоне терапии препаратом, особенно с учетом значительной частоты коморбидных заболеваний в исследуемой группе.

Алфлутоп демонстрирует очень хорошую переносимость. Так, в упомянутом выше систематическом обзоре из 12 исследований лишь в 2 были зарегистрированы те или иные нетяжелые и несерьезные НР, связанные с препаратом. Наиболее часто это была кратковременная боль в месте инъекции, не потребовавшая прерывания лечебного курса [12].

Важной частью настоящего исследования стало определение факторов, ухудшающих результаты применения препарата Алфлутоп при ХНБС. Среди них были пожилой возраст, избыточная масса тела, исходно более выраженная боль, а также наличие коморбидной патологии. Можно предположить, что эти факторы указывают на более значимые структурные и функциональные изменения, лежащие в основе формирования ХНБС и уменьшающие эффективность консервативной терапии. В последующем эти факторы должны учитываться при персонализированной терапии у пациентов с ХНБС.

### Заключение

Таким образом, данные исследования ИСКРА подтверждают целесообразность применения препарата Алфлутоп в комплексном лечении пациентов с ХНБС. Очевидными его преимуществами являются быстрый эффект, высокая комплаентность и хорошая переносимость.



# АЛФЛУТОП

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского  
и фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от 29.04.2024 г. № 074000

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЛФЛУТОП, 0,1 мл, раствор для инъекций

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

#### 2.1 Общее описание

Активное вещество – биоактивный концентрат мелких морских рыб.

#### 2.2 Качественный и количественный состав

Одна ампула по 1 мл содержит активное вещество – биоактивный концентрат мелких морских рыб 0,1 мл,  
Одна ампула по 2 мл содержит активное вещество – биоактивный концентрат мелких морских рыб 0,2 мл,  
Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

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

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат АЛФЛУТОП показан к применению у взрослых при:

- первичном и вторичном остеоартрите различной локализации (в т.ч. коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов)
- остеохондрозе
- спондилезе

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослым

При остеоартрозе и остеохондрозе препарат вводят подкожно внутримышечно:

- по 1 мл в день, курс лечения составляет 20 инъекций (по 1 инъекции в день в течение 20 дней)
- или по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций (по 1 инъекции через день в течение 20 дней).

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

Возможно сочетание внутрисуставного и внутримышечного методов введения.

Курс лечения целесообразно повторить через 6 месяцев по консультации врача.

#### Способ применения

Внутримышечно. Внутрисуставно.

#### 4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- период беременности и кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение у детей

Противопоказано применение препарата у детей.

Следует учитывать повышенный риск развития аллергических реакций в случае индивидуальной непереносимости морепродуктов (морская рыба).

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

#### 4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не выявлены

#### 4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Противопоказано применение препарата во время беременности или лактации.

#### 4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Не влияет

#### 4.8 Нежелательные реакции

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органный классификацией и с частотой их возникновения (Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq$

$1/100$  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)

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

Очень редко

- возможно развитие анафилактических реакций
- Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)
- при внутрисуставных инъекциях возможно преобладающее усиление болевого синдрома

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях. Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК. РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
<http://www.ndda.kz>

#### 4.9 Передозировка

Симптомы: у предрасположенных пациентов возможно возникновение аллергических реакций.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы. Код АТХ M09AX

АЛФЛУТОП – препарат биологического происхождения, хондропротектор, активным компонентом которого является биоактивный концентрат мелкой морской рыбы. Концентрат содержит гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин – 6-сульфат, хондроитин – 4-сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат; аминокислоты), полипептиды с молекулярной массой 50000 дальтон, макро и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, железо, цинк, медь). Препарат регулирует обмен веществ в хрящевой ткани: оказывает хондропротекторное действие, основанное на угнетении активности гиалуронидазы и других ферментов, и нормализует биосинтез гиалуроновой кислоты и коллагена II типа. АЛФЛУТОП стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, тормозит биосинтез медиаторов воспаления, включая противовоспалительные цитокины.

Выраженный противовоспалительный и анальгезирующий эффект проявляются на 8-10 день лечения.

#### 5.2 Фармакокинетические свойства

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

#### 5.3. Данные доклинической безопасности

Исследование токсичности после однократного применения, проведенное на мышах и крысах, самцах и самках, путем внутривенного введения, соответственно внутримышечного у крыс и подкожного у мышей, показало, что препарат Алфлутоп – раствор для инъекций не является токсичным.

Токсичность при повторном применении: внутримышечное введение у крыс в течение 14 дней доз от DT x 5 до DT xт 20 (DT – временная доза) (подострая токсичность), соответственно в течение 3 месяцев (хроническая токсичность) не изменило значительно прирост массы животных, ежедневное потребление корма, гематологические и биохимические константы, массу основных органов, морфологический и макро- и микроскопический внешний вид, по сравнению с контрольными группами.

Внутримышечное введение у кроликов в течение 4 месяцев доз в DT x 1; DT x 5; DT x 10 не привело к появлению токсичных изменений (химических, гематологических, биохимических, анатомопатологических).

Сенсибилизирующий потенциал: результаты проведенных тестов на мышах продемонстрировали что препарат Алфлутоп – раствор для инъекций не является потенциальным аллергеном.

Исследования относительно эффекта препарата Алфлутоп – раствор для инъекций на репродуктив-

ный процесс, проведенные на двух поколениях кроликов и крыс, показали, что препарат не имеет эмбриотоксического или тератогенного действия, не влияет на репродуктивный процесс у плацентарных животных.

Тестирование мутагенного потенциала посредством теста Эймса, теста хромосомных аббераций в костном мозгу мышей и микроядерного теста привело к выводу, что препарат Алфлутоп – раствор для инъекций не имеет мутагенных свойств и может быть использован в терапии человека.

### 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Фенол,

Вода для инъекций

#### 6.2. Несовместимость

Случаи несовместимости до настоящего времени не известны.

#### 6.3 Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности.

#### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 15 °C до 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте!

#### 6.5 Форма выпуска и упаковка

По 1 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полистилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

По 2 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полистилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

По 1 контурную ячейковую упаковку или по 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

По 1 контурную ячейковую упаковку или по 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

#### 6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет специальных требований.

Любой неиспользованный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

#### 6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

#### 6.8 Условия отпуска из аптек

По рецепту

### 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

К.О. Биотехнос С.А., ул. Горунулул № 3-5, г. Отопень, 075100, Румыния. Тел: + 40317102402, e-mail: office@biotehnos.com

#### 7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ИП «Registrarius» Республика Казахстан,

город Алматы, Бостандыкский район,

лица Байзакова 280,

коворкинг центр Smart Point-2, офис 29.

Телефон : + 7-727-313-12-07

e-mail: info@registrarius.org

### 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5-№024143

Алфлутоп раствор для инъекций 1 мл

РК-ЛС-5-№024144

Алфлутоп раствор для инъекций 2 мл

### 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 04 июня 2019

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 29 апреля 2024.

### 10. ДАТА ПЕРЕМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

Список литературы:

1. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16. [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S): 7-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
2. Каратеев АЕ, Давыдов ОС, Яхно НН и др. Остеоартрит суставов позвоночника как причина хронической боли в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-16. [Karateev AE, Davydov OS, Yakhno NN, et al. Spinal osteoarthritis as a cause of chronic low back pain. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57:1-16. (In Russ.)].
3. Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, et al. Low back pain. *Lancet*. 2021 Jul 3; 398(10294):78-92. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00733-9. Epub 2021 Jun 8.
4. Chen S, Chen M, Wu X, et al. Global, regional and national burden of low back pain 1990-2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *J Orthop Translat*. 2021 Sep 10;32:49-58. doi: 10.1016/j.jot.2021.07.005.
5. Orrillo E, Vidal Neira L, Piedimonte F, et al. What Is New in the Clinical Management of Low Back Pain: A Narrative Review. *Cureus*. 2022 Mar 9;14(3):e22992. doi: 10.7759/cureus.22992. eCollection 2022 Mar.
6. Lee SW, Nguyen D, Mack D, et al. Conservative Management of Low Back Pain. *HCA Healthc J Med*. 2021 Oct 29;2(5):319-328. doi: 10.36518/2689-0216.1261.
7. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 4;4(4):CD013815. doi: 10.1002/14651858.CD013815.pub2.
8. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Каше́варова НГ. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. *Современная ревматология*. 2021;15(5):68-75. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):68-75. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2021-5-68-75
9. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Apr;9(4):216-24. doi: 10.1038/nrrheum.2012.199. Epub 2012 Nov 13.
10. Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, et al. Prevalence of facet joint pain in chronic spinal pain of cervical, thoracic, and lumbar regions. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004 May 28;5:15. doi: 10.1186/1471-2474-5-15.
11. Rustenburg CME, Emanuel KS, Peeters M, et al. Osteoarthritis and intervertebral disc degeneration: Quite different, quite similar. *JOR Spine*. 2018 Oct 19;1(4):e1033. doi: 10.1002/jsp2.1033. eCollection 2018 Dec.
12. Каратеев АЕ. Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия. *Современная ревматология*. 2022;16(4):88-97. [Karateev AE. Chronic back pain as a spinal osteoarthritis manifestation: rationale and practice of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis use. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16(4):88-97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-88-97
13. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Каше́варова НГ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутопа в России: предварительные результаты (сообщение 1). *Современная ревматология*. 2023;17(2):57-64. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Alflutop Russian longitudinal multicentre observational study: preliminary results (message 1). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023; 17(2):57-64. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-57-64
14. Ли́ла АМ, Таскина ЕА, Алексе́ева ЛИ, Каше́варова НГ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России (сообщение 2). *Современная ревматология*. 2023;17(4):75-85. [Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Multicenter Longitudinal Observational Study Pharmaceuticals Alflutop in Russia (message 2). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023; 17(4):75-85. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-75-85
15. Олару Л, Димитриу Б, Мануэла Эне Д и др. In vitro влияние препарата Алфлутоп на механизмы развития остеоартрита. *Вестник Академии румынских ученых*. 2017;(6)1:82-99. [Olariu L, Dimitriu B, Manuela Ene D, et al. In vitro effect of Alflutop on the mechanisms of osteoarthritis development. *Vestnik Akademii rumynskikh uchenykh*. 2017;(6)1:82-99. (In Russ.)].
16. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбагоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2004;(4):80-3. [Levin OS, Olyunin DYu, Golubeva LV. Efficacy of alflutop in chronic vertebrogenic lumbagoishialgia according to a double-blind placebo-controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;(4):80-3. (In Russ.)].

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement  
Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.  
The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ли́ла А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>  
Алексе́ева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>  
Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>  
Данилов Ан.Б. <https://orcid.org/0000-0001-8904-2538>  
Живолупов С.А. <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>  
Самарцев И.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>  
Баранцевич Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>  
Рачин А.П. <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

Впервые опубликовано в журнале «Современная ревматология», 2024; 18 (1): 70-75. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-70-75



<https://doi.org/10.21518/ms2023-024>

## Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта

С.В. Воробьев<sup>1,2</sup>, С.Н. Янишевский<sup>1,3</sup>, И.В. Кудрявцев<sup>1,4,5</sup>, К.М. Шубина<sup>6</sup>,  
М.С. Антушева<sup>1</sup>, Р.Н. Кузнецова<sup>5,7</sup>, М.К. Серебрякова<sup>4</sup>, О.В. Петухова<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Россия, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Институт экспериментальной медицины, Россия, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Россия, Санкт-Петербург

<sup>6</sup>Городская Покровская больница, Россия, Санкт-Петербург

<sup>7</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Россия, Санкт-Петербург

<sup>8</sup>Городская больница № 40, Санкт-Петербург, Сестрорецк

**Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих проблем современной клинической медицины, что обусловлено их значительным распространением в человеческой популяции и крайне негативным влиянием, оказываемым на организм пациента. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют говорить о многовекторном характере патогенеза ишемического повреждения головного мозга. В рамках каскада развивающихся патохимических и патофизиологических процессов существенная роль в формировании ишемического инсульта принадлежит воспалительной реакции, протекающей посредством ответа иммунной системы на ишемию мозговой ткани. Одним из мест его реализации является стенка сосуда, находящегося в зоне ишемии, где при помощи белков клеточной адгезии происходит привлечение моноцитов и нейтрофилов. Значительную роль играет активация комплемента, осуществляемая в основном за счет С3 компонента или при инициализации маннозного пути. Непосредственно в очаге ишемии огромная роль принадлежит активации микроглии и астроцитов. При этом необходимо отметить, что в процессе активации как микроглия, так и астроциты способны приобретать провоспалительный или противовоспалительный фенотип. Превалирование провоспалительного варианта способствует пролонгированному повреждению ткани головного мозга, в то время как преобладание противовоспалительного фенотипа оказывает протективный эффект. Большую роль играет нарушение функции гематоэнцефалического барьера, что обеспечивает дополнительный приток лейкоцитов к месту ишемии. Кроме того, отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов, проникающие через поврежденный барьер, также имеют существенное значение в организации и динамике иммунновоспалительного ответа. Наиболее изучено действие Th1 и Th2 клеток, гамма-дельта Т-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров, а также регуляторных Т-лимфоцитов. Рассматривается роль В-лимфоцитов в формировании очага инсульта.**

**Ключевые слова:** инсульт, иммунный ответ, микроглия, астроциты, ишемия, гематоэнцефалический барьер, Т-лимфоциты, цитокины

Для цитирования: Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В., Шубина К.М., Антушева М.С., Кузнецова Р.Н., Серебрякова М.К., Петухова О.В. Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта. Медицинский совет. 2023;17(3):8–16. <https://doi.org/10.21518/ms2023-024>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Involvement immune response in the pathogenesis of ischemic stroke

Sergey V. Vorobyev<sup>1,2</sup>, sergiognezdo@yandex.ru, Stanislav N. Yanishevskiy<sup>1,3</sup>, Igor V. Kudriavtsev<sup>1,4,5</sup>, Kristina M. Shubina<sup>6</sup>,  
Maria S. Antusheva<sup>1</sup>, Raisa N. Kuznetsova<sup>5,7</sup>, Maria K. Serebriakova<sup>4</sup>, Olga V. Petukhova<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

<sup>2</sup>St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

<sup>3</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

<sup>4</sup>Institute of Experimental Medicine; 12, Academician Pavlova St., St Petersburg, 197376, Russia

<sup>5</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

<sup>6</sup>City Pokrovskaya Hospital; 85, Bolshoy Prospekt of Vasilievsky Island, St Petersburg, 199106, Russia

<sup>7</sup>Saint-Petersburg Pasteur Institute; 14, Mira St., St Petersburg, 197101, Russia

<sup>8</sup>City Hospital No. 40; 9, Borisov St., Sestroretsk, St Petersburg, 197706, Russia

Acute disorders of cerebral circulation are one of the leading problems of modern clinical medicine, due to their significant spread in the human population and the extremely negative impact exerted on the patient's body. Currently available data allow us to talk about the multi-vector nature of the pathogenesis of ischemic brain damage. Within the



framework of the cascade of developing pathochemical and pathophysiological processes, an essential role in the formation of ischemic stroke belongs to the inflammatory reaction occurring through the immune system's response to cerebral tissue ischemia. One of the places of its implementation is the vessel wall located in the ischemic zone, where monocytes and neutrophils are attracted with the help of cell adhesion proteins. Complement activation plays a significant role, carried out mainly due to the C3 component or during the initialization of the mannose pathway. Activation of microglia and astrocytes plays a huge role directly in the focus of ischemia. It should be noted that in the process of activation, both microglia and astrocytes are able to acquire a pro-inflammatory or anti-inflammatory phenotype. The prevalence of the pro-inflammatory variant contributes to prolonged damage to brain tissue, while the predominance of the anti-inflammatory phenotype has a protective effect. An important role is played by a violation of the function of the blood-brain barrier, which provides an additional influx of leukocytes to the site of ischemia. In addition, individual subpopulations of T-lymphocytes penetrating through the damaged barrier also play a significant role in the organization and dynamics of the immuno-inflammatory response. The action of Th1 and Th2 cells, gamma-delta T lymphocytes, natural killer cells, as well as regulatory T lymphocytes has been most studied. The role of B-lymphocytes in the formation of a stroke focus is considered.

**Keywords:** stroke, immune response, microglia, astrocytes, ischemia, blood-brain barrier, T-lymphocytes, cytokines  
 For citation: Vorobyev S.V., Yanishevskiy S.N., Kudriavtsev I.V., Shubina K.M., Antusheva M.S., Kuznetsova R.N., Serebriakova M.K., Petukhova O.V. Involvement immune response in the pathogenesis of ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-024>.  
 Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

### Введение

В настоящее время острые нарушения мозгового кровообращения остаются одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Пристальное внимание к ним со стороны медицинской общественности обусловлено с одной стороны широким распространением, а с другой – существенным негативным влиянием, оказываемым на организм человека. Так, в России среднее количество инсультов превышает 3 случая на 1000 человек населения. При этом их общее количество достигает 500 тыс. пациентов ежегодно. Кроме того, как причина смерти острая церебральная патология стабильно занимает 2-е место среди всех сердечно-сосудистых заболеваний, составляя более 30 % от общего количества в ургентном периоде [1–3]. Подобные показатели регистрируются и в других странах. Например, в США ежегодно инсультом поражаются более 795 тыс. человек. При этом в качестве причины смерти они выступают в 1 случае из 18 среди всех летальных исходов. В среднем каждые 40 секунд у одного американца развивается инсульт. На лечение и последующую реабилитацию выделяются огромные финансовые средства, составляющие одну из основных статей расхода здравоохранения [4–6]. На этом фоне к 2050 г. ожидается удвоение количества случаев инсульта [7]. Одним из основных звеньев патогенеза ишемического инсульта является развитие воспалительной реакции,

формирующегося при ишемическом повреждении вещества головного мозга и реализуемом в значительной степени благодаря действию иммунной системы. При этом наблюдается активация как врожденного, за счет активации микроглии, так и адаптивного, на фоне действия лимфоцитов, иммунитета, что обеспечивает комплексный ответ иммунной системы в рамках каскада биохимических реакций, отмечающихся в поврежденном мозге при инсультах.

### Участие активированных нейтрофилов и системы комплемента в воспалительной реакции

Накопленные за последнее время данные позволяют говорить, что на фоне инсульта формируется весьма сложное взаимодействие нервной и иммунной систем, которое в значительной степени определяет клинический исход заболевания [8]. Необходимо отметить, что реакция иммунной системы наблюдается во всех периодах инсульта. Одним из мест развития воспалительной реакции является стенка сосуда в зоне ишемии. На фоне изменения кровотока локально на поверхности эндотелиоцитов наблюдается секреция молекул клеточной адгезии, в частности Р-селектина. Данный белок способен связываться с лейкоцитами, тем самым привлекая их к месту повреждения [9]. Дополнительное влияние оказывает система свертывания крови, также способствующая привлечению моноцитов

и нейтрофилов в участки повреждения за счет увеличения экспрессии молекул адгезии [10]. При этом в периферической крови пациентов отмечается увеличение уровня гиперактивированных нейтрофилов, способных к формированию внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs, от англ. *neutrophil extracellular traps*). Так, A. Datsi и et al. обнаружили повышенное образование NETs в извлеченных тромбах у пациентов с инсультами [11]. A. Genchi et al. установили повышенное содержание NETs в церебральных тромбах кардиоэмболической этиологии [12]. Неконтролируемое и чрезмерное образование NETs в микроциркуляторном русле может способствовать патологическим тромботическим нарушениям, окклюзии сосудов, активации тромбоцитов, причем именно активированные нейтрофилы NETs обеспечивают «каркас» для тромбоцитов и эритроцитов, а также для молекул, относящихся к каскаду свертывания крови [13]. Также существенную роль в формировании воспалительной реакции в месте поврежденного сосуда играет система комплемента, представляющая собой один из компонентов врожденного гуморального иммунитета. Его активация возможна по 3 путям: через C1 компонент (классический путь), C3 компонент (альтернативный путь) или маннозный путь, реализуемый через белок лектин. При этом проведенными исследованиями было показано, что наибольшее значение в развитии воспаления и



дополнительного повреждения ткани головного мозга наблюдается при активации C3 компонента комплемента, а также на фоне инициализации маннозного пути. Подтверждением этого является уменьшение объема повреждения головного мозга и улучшение функциональных исходов, выявленное в эксперименте на модели инсульта у мышей с нокаутом гена C3, а также у мышей с дефицитом лектина [14, 15]. Наоборот, активация этого комплекса приводит к нарушению функционирования структур гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и привлечению лейкоцитов в ишемизированные ткани головного мозга [16].

### Роль микроглии и астроцитов в реализации иммунного воспаления

Другим очагом развития воспалительной реакции является непосредственно ишемизированная ткань головного мозга. Одним из инициальных этапов на уровне поврежденных клеток при ишемическом инсульте является высвобождение поврежденными клетками так называемых молекулярных сигналов опасности, передающих информацию тревоги на возникшие нарушения [17]. В литературе они известны как связанные с повреждением молекулярные структуры (Damage-associated molecular patterns – DAMPs), или алармины. В дальнейшем они распознаются иммунными клетками, несущими соответствующие рецепторы (например, toll-подобными), что в свою очередь способствует активации ряда внутриклеточных сигнальных путей [18, 19]. Это приводит к запуску иммунновоспалительных реакций, реализуемых как посредством высвобождения медиаторов воспаления (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  и т. д.) при активации микроглии и астроцитов, так и за счет рекрутирования лейкоцитов через поврежденный при ишемии ГЭБ [20]. Нужно отметить, что toll-подобные рецепторы экспрессируются на различных клетках головного мозга, таких как микроглия, астроциты, нейроны, играя весьма важную роль в реализации воспали-

тельной реакции. После воздействия определенных молекулярных структур, таких как DAMP, они инициируют каскад воспалительных реакций, регулирующихся активностью микроглии и астроцитов [21, 22]. Активация микроглии, выполняющая среди прочего функции иммунологического контроля в пределах центральной нервной системы (ЦНС), наблюдается в течение ближайших часов после повреждения головного мозга. Именно под действием факторов, секретируемых клетками микроглии, происходят изменения профиля экспрессии адгезионных молекул клеток эндотелия сосудов, а также изменения в работе ГЭБ в целом [23]. При этом первоначально данный подтип глиальных клеток накапливается в зоне полутени, а затем достигает ядра ишемии [24]. Подобные изменения были обнаружены не только патоморфологически, но и при помощи позитронно-эмиссионной томографии с применением [11C]-PK11195, являющегося лигандом транслокаторного белка TSPO, представленного наиболее широко в клетках микроглии [25, 26].

Вслед за притоком к месту повреждения элементов активированной микроглии и под действием секретируемых ими провоспалительных факторов изменяются функции клеток эндотелия сосудов, что способствует привлечению циркулирующих в крови клеток в очаг воспаления. Помимо циркулирующих моноцитов, различные субпопуляции T- и B-лимфоцитов, дендритные клетки и нейтрофилы также попадают в ткани головного мозга, где выполняют различные функции, связанные с нейровоспалительными и ранозаживляющими каскадами реакций [27]. Более того, за счет секреции цитокинов и хемокинов происходит обмен сигналами между резидентными клетками нервной ткани и мигрирующими из кровотока лейкоцитами. Именно баланс между про- и противовоспалительными факторами в конечном итоге определяет эффективность восстановления тканей мозга после снижения активности воспаления в зоне ишемии. Понимание этих ме-

ханизмов в перспективе позволит с новых позиций подойти к терапии пациентов с инсультами, а также минимизировать ущерб от воспалительной реакции. Необходимо отметить, что в процессе активации микроглии способна приобретать либо M1, либо M2 фенотипы, имеющие принципиально разное значение в организации воспалительного ответа [28]. Фенотип M1 обладает провоспалительной активностью, способствуя экспрессии IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 и TNF $\alpha$ , а также хемокинов CXCL9 и CXCL10, которые также активируют и привлекают в очаг воспаления Th1 и Th17 клетки, на фоне чего реализуется усиление воспалительного ответа [29]. В то же время активация M2 фенотипа характеризуется увеличением содержания IL-4, IL-10, IL-13 и ряда трофических факторов, таких как VEGF и BDNF, что приводит к уменьшению интенсивности воспалительного ответа, обеспечивает рост аксонов и ангиогенез. Кроме того, M2 клетки способствуют активации и привлечению в очаг воспаления Th2 и Treg лимфоцитов за счет секреции IL-4 и хемокинов CCL17, CCL22 и CCL24 [30]. Именно данными свойствами можно объяснить тот факт, что при внесении в культуру клеток микроглии фенотипа M1 наблюдается усиление гибели нейронов, тогда как фенотип M2 обладает нейропротективным действием [31]. Кроме того, взаимодействие между клетками M1 и Th1/Th17 способствует иммунному ответу после инсульта и повреждению тканей головного мозга, в то время как взаимодействие между клетками M2 и Th2/Treg играет противовоспалительную роль и обеспечивает эффективное восстановление нервной ткани [32].

Были получены сведения, которые указывают на возможное участие воспаления в формировании когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Так, в одном из исследований, включавшем 243 пациента с ишемическими инсультами, установлено, что повышение в сыворотке крови IL-8 достоверно коррелировало с нарушениями высших корковых

функций, наблюдающимися через 3–4 мес. после перенесенного заболевания. При этом по прошествии  $3,6 \pm 0,8$  лет установлена взаимосвязь между повышенным содержанием IL-12 и дальнейшим прогрессированием когнитивной дисфункции [33]. Существуют данные, которые говорят о возможном влиянии воспалительного процесса при ишемическом инсульте на последующую атрофию вещества головного мозга и формирование деменции [34]. Также в этом определенную роль могут играть В-лимфоциты, активация которых способствует нарушению синаптической передачи в гиппокампе и ухудшению когнитивных функций [35].

Достаточно важное значение в формировании воспалительного ответа играют астроциты. Они могут активироваться при ишемическом повреждении головного мозга через toll-подобные рецепторы или в присутствии цитокинов. При этом реакция астроцитов, называемая астроглиозом, способствует отграничению поврежденной ткани с образованием вокруг нее морфофункционального барьера, препятствующего дальнейшему увеличению зоны инфаркта мозга [36]. Кроме того, астроциты играют важную роль в обеспечении метаболизма нейронов, поддерживая их нейрогенез и выживание в условиях гипоксии за счет выделения ряда трофических факторов, таких как мозговой нейротрофический фактор, глиальный нейротрофический фактор, инсулиноподобный фактор роста-1 и других [37, 38]. В то же время установлено, что в результате активации возможна поляризация астроцитов по 2 ключевым фенотипам – А1 и А2. А2 фенотип, формирующийся под воздействием противовоспалительных факторов, играет протективную роль в ишемизированной ткани головного мозга. Фенотип А1, индуцированный под воздействием провоспалительных факторов, обеспечивает экспрессию нечувствительной к кальцию индуцируемой синтазы азота (iNOS), участвующей в окислительном стрессе и повреждении клеток [39].

### Место отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов в патогенезе инсульта

На сегодняшний день получен ряд данных, говорящих о значительной роли отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов в развитии инсульта и формировании неврологических нарушений. В обычных условиях лимфоциты не способны проникать в паренхиму головного мозга. Однако по мере прогрессирования нарушения проницаемости ГЭБ за счет синтеза провоспалительных факторов наблюдается их миграция через структуры барьера. Так, при ишемическом инсульте уровень Р-селектина и Е-селектина, регулирующих миграцию лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления, на клетках эндотелия сосудов микроциркуляторного русла повышается в ответ на цитокины, секретируемые микроглией [40]. Преобладающий гликопротеиновый лиганд Р-селектина 1 (PSGL-1) постоянно экспрессируется всеми субпопуляциями Т-клеток, тогда как другой лиганд Р-селектина TIM-1 (от англ. *T cell immunoglobulin and mucin domain 1*) представлен на поверхности Th1 и Th17, но не Th2 и Treg, что, по-видимому, позволяет этим провоспалительным субпопуляциям Th первыми проникать в очаг воспаления [41]. В свою очередь лиганды Е-селектина CD43 и CD44 облегчают связывание Т-клеток различных популяций с поверхности эндотелия сосудов при воспалении [42]. Т-лимфоциты появляются в составе нервной ткани уже через сут. после инсульта, а максимальный уровень CD3+ клеток регистрируется на 3–5-е сут. после острого ишемического повреждения [43, 44], и повышенное содержание этих клеток сохраняется как минимум на протяжении 28 дней после экспериментального инсульта [45]. Кроме того, клинические наблюдения у пациентов с ишемическим инсультом указывают на то, что на 140-й день после инсульта пораженные ткани головного мозга были интенсивно инфильтрированы активированными Т-клетками, что свидетельствует о длительном Т-клеточном ответе у человека [46].

Длительное время считалось, что баланс между Th1 и Th2 клетками играет важную роль в регуляции воспалительного ответа и может быть тесно связан с объемом повреждения тканей головного мозга, что было подтверждено с использованием *in vivo* моделей на животных [47]. Так, Th1 клетки секретируют провоспалительные цитокины, главным из которых был IFN  $\gamma$ , и хемокины, привлекавшие в очаг воспаления фагоцитирующие клетки из тканей и кровотока, стимулировавшие продукцию ими многочисленных активных форм кислорода и азота, а также формирование M1 фенотипа у клеток микроглии и моноцитов, что приводило к нарушению ГЭБ. Более того, IFN $\gamma$  увеличивал продукцию TNF $\alpha$  тканевыми макрофагами, а также совместно с IL-17A повышал секрецию астроцитами CXCL1, что обеспечивало усиление нейтрофильной инфильтрации в модели инсульта у мышей [44]. В свою очередь, Th2 клетки секретируют противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10 и IL-13, которые способствовали продукции фактора роста нервов (NGF), удалению клеточного дебриса, формированию M2 фенотипа у клеток микроглии и моноцитов, ремоделированию и восстановлению поврежденных при воспалительной реакции тканей [48].

Существенная роль в развитии тканевых повреждений при инсультах принадлежит гамма-дельта Т лимфоцитам ( $\gamma\delta$ -Т-клеткам), активация которых происходит на фоне увеличения содержания IL-23 и CCL20 или через toll-подобные рецепторы, тогда как их повреждающее воздействие на окружающие ткани опосредуется продукцией провоспалительных IL-17 и IFN $\gamma$  [43]. Активированные  $\gamma\delta$ -Т-клетки также секретируют провоспалительные IL-21, IL-22 и другие цитокины и хемокины, способствующие нарушению целостности ГЭБ, формированию нейтрофильного инфильтрата, индукции апоптоза в нейронах и клетках глии, что приводит к необратимому повреждению головного мозга [49]. Следует отметить, что  $\gamma\delta$ -Т-клетки и Th17 секретируют весьма





сходный набор цитокинов, которые играют важную роль в развитии воспаления в ЦНС. Так, IL-17A способствует миграции нейтрофилов за счет стимуляции продукции клетками глии и эндотелиальными клетками капилляров хемокина CXCL1, который является одним из важнейших хемоаттрактантов и активаторов для нейтрофилов [50]. Более того, IL-17A провоцирует нарушение целостности ГЭБ за счет продукции матричных металлопротеиназ и снижения синтеза белков окклюдина и ZO-1, формирующих плотные контакты [51]. Еще одним важнейшим эффектом IL-17A является индукция апоптоза в клетках эндотелия сосудов, нейронах и глиальных клетках посредством активации каспаз - 3 и -9, а также усиления экспрессии проапоптотических белков [52]. Применение антител, блокирующих IL-17A, в течение 3 ч после моделирования инсульта у мышей в эксперименте уменьшало размер очага поражения и улучшало неврологический исход [44]. В свою очередь IL-21 также принимал участие в формировании очага воспаления и индукции гибели клеток нервной ткани как на мышечных *in vivo* моделях, так и в образцах, полученных от пациентов с инсультами [53]. При этом IL-22 обладал выраженными протективными эффектами в экспериментальных моделях инсульта. Так, на фоне введения экзогенного IL-22 наблюдалось снижение провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , MCP-1 и TNF $\alpha$ ) как в сыворотке крови, так и в ишемизированной коре головного мозга, а также уменьшалась продукция активных форм кислорода и апоптоз нейронов у мышей [54].

В иммунных реакциях при инсульте значимую роль играют естественные клетки-киллеры (Natural killer T cells, NKT), представляющие вид цитотоксических лимфоцитов. Они способны быстро реагировать на изменение ткани мозга и потенцировать воспалительный ответ, усиливая ишемические повреждения [55]. Однако ряд исследователей продемонстрировали, что на фоне действия IFN- $\gamma$ , выделяемого NKT, улучшается выживаемость

после перенесенного инсульта, вследствие снижения риска развития вторичного инфекционного поражения [56]. Цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты также играют важную роль в деструкции нервной ткани при инсультах за счет своих цитолитических свойств. Эти клетки содержат в своих гранулах белки перфорины, способные полимеризовать в плоскости мембраны клетки-мишени и формировать неуправляемый ионный канал, и сериновые протеазы (гранзимы), которые проникают через образованные поры, активируют каспазы и запускают апоптоз в клетке-мишени [57]. С использованием экспериментальной модели церебральной ишемии было показано, что цитотоксические CD8 + Т-клетки являются первой популяцией CD3 + Т-клеток, которые проникают в ишемизированную ткань головного мозга уже через несколько часов после начала инсульта [58]. С применением гистологических методов было обнаружено, что перфорин-экспрессирующие клетки обнаруживались в непосредственной близости от погибающих нейронов после инсульта [59]. В литературе встречаются упоминания о регуляторных CD8 + Т-клетках с фенотипом CD8+ CD122 +, способных к ограничению воспалительной реакции за счет продукции противовоспалительных цитокинов, в первую очередь IL-10 [60]. Вместе с тем отмечается, что CD8 + Т-клетки способны на протяжении нескольких месяцев находиться в пределах паренхимы ЦНС, составляя до 60 % от всех CD3 + лимфоцитов, инфильтрирующих нервную ткань [46].

Регуляторные Т-лимфоциты (Tregs), в отличие от обозначенных выше субпопуляций Т-лимфоцитов, поддерживают иммунный гомеостаз, оказывая противовоспалительное действие при помощи различных механизмов [61]. Истощение пула Tregs в эксперименте приводит к повышению экспрессии провоспалительного цитокина IFN- $\gamma$  и усилению повреждения вещества головного мозга, сопровождавшемуся нарастанием неврологического де-

фицита [62]. Протективные эффекты Treg были связаны с продукцией противовоспалительного IL-10 [63]. Более того, клинические наблюдения показали, что IL-10 может защищать от ишемического повреждения во время острой фазы инсульта, а его низкие концентрации на протяжении 72 ч после инсульта были связаны с проявлением неврологических ухудшений у пациентов [64]. Экзогенный IL-10 в экспериментальной модели церебральной ишемии также способствовал снижению объема поражения тканей головного мозга мышцей [65]. В ранней постинсультной фазе Treg подавляли функции лейкоцитов периферической крови, блокируя выработку матриксной металлопротеиназы - 9 нейтрофилами, что снижало проницаемость ГЭБ и предотвращало накопление эффекторных клеток в нервной ткани [60]. На более поздних стадиях, через 5–7 дней после инсульта, Treg инфильтрировали паренхиму головного мозга, предотвращали поляризацию микроглии/макрофагов в сторону M1 фенотипа, но стимулировали за счет IL-10 организацию микроглии в M2 фенотип, что способствовало запуску процессов репарации и регенерации [66]. Трансформирующий фактор роста-  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) активно секретируется как Treg, так и клетками микроглии, макрофагами, нейронами и астроцитами при инсульте [67]. Этот цитокин снижает продукцию провоспалительных цитокинов клетками очага воспаления, подавляет активность клеток микроглии и лейкоцитов, мигрировавших из периферической крови, что способствует уменьшению воспаления, защите мозговой ткани от повреждения в условиях воспаления [68]. Таким образом, положительный эффект Treg и их цитокинов при инсульте может быть связан с их способностью уменьшать проникновение Т-клеток и лейкоцитов через ГЭБ, подавлять функциональную активность эффекторных Т-клеток, снижать продукцию цитокинов клетками очага воспаления, ограничивать активацию микроглии/моноцитов, а также способствовать формированию M2 клеток микроглии.

**В-лимфоциты и ишемия  
ткани мозга**

Также показана определенная роль при ишемическом инсульте В-лимфоцитов. Так, при ишемических повреждениях головного мозга хемокин CXCL13, отвечающий за привлечение и направленную миграцию В-лимфоцитов, может экспрессироваться эндотелиальными клетками церебральных кровеносных сосудов, что способствует формированию в нервной ткани эктопической (третичной) лимфоидной ткани [69]. В продукции CXCL13 и привлечении В-клеток в очаги воспаления, локализованные в нервной ткани, могут принимать участие активированные клетки микроглии [70]. В рамках этих образований В-клетки способны дифференцироваться в эффекторные плазматические клетки и секретировать антитела в непосредственной близости от очага воспаления, как это было показано на примере различных патологических состояниях [71], а также на экспериментальной модели инсульта у мы-

шей, когда CD138 + плазматические клетки обнаруживались в ишемизированных полушариях головного мозга, а В-клетки принимали участие в развитии отсроченных когнитивных нарушений на мышинной модели постинсультной деменции [35]. При этом количество В-лимфоцитов в головном мозге значительно выше у пациентов с тяжелыми постинсультными когнитивными нарушениями [72]. Также было установлено, что у мышей с блоком гена, отвечающего за нормальное созревание В-лимфоцитов, после экспериментальной окклюзии средней мозговой артерии наблюдается увеличение объемов очагов ишемического повреждения и возрастает смертность по сравнению с мышами из контрольной популяции дикого типа, не имеющей генных изменений. Данная реакция обусловлена возможностью экспрессии IL-10 определенным типом В-лимфоцитов, на фоне чего наблюдается уменьшение проникновения нейтрофилов, Т-лимфоцитов в очаг ишемии, а

также снижение активации микроглии по M1 фенотипу [73]. Такими свойствами обладают регуляторные В-клетки (Breg), ограничивающие воспалительный очаг, на фоне чего наблюдается уменьшение выраженности клинических проявлений заболевания [74].

**Заключение**

Таким образом, в ответ на развитие острого нарушения мозгового кровообращения в головном мозге формируется каскад иммуновоспалительных реакций, оказывающий активное влияние на формирование очага ишемии и развитие неврологических нарушений. При этом необходимо отметить, что воспалительная реакция носит двойственный характер. С одной стороны, она способствует возникновению вторичных повреждений и углублению тяжести патологического процесса. С другой стороны, обеспечивает определенную изоляцию очага поражения от окружающих тканей, способствуя ангио- и нейрогенезу.

**Список литературы:**

1. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. Фундаментальные исследования. 2012;8(2):424–427. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30383>. Starodubceva O.S., Begicheva S.V. Analysis of stroke incidence of the use of information technologies. Fundamental Research. 2012;8(2):424–427. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30383>.
2. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009 – 2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(5):4–10. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351>. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory’s population registry (2009–2010). Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2013;113(5):4–10. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351>.
3. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Инсульт: пошаговая инструкция. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 272 с. Режим доступа: <https://www.labirint.ru/books/679266/>. Piradov M.A., Maksimova M.Y., Domashenko M.A. Stroke: Step-by-step instructions. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 272 p. (In Russ.) Available at: <https://www.labirint.ru/books/679266/>.
4. Hall M.J., Levant S., DeFrances C.J. Hospitalization for stroke in U.S. hospitals, 1989-2009. NCHS Data Brief. 2012;(95):1–8. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db95.pdf>.
5. Roger V.L., Go A.S., Lloyd – Jones D.M., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B. et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012;125(1):e2–e220. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>.
6. Tsigoulis G., Psaltopoulou T., Wadley V.G., Alexandrov A.V., Howard G., Unverzagt F.W. et al. Adherence to a Mediterranean diet and prediction of incident stroke. Stroke. 2015;46(3):780–785. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007894>.
7. Howard G., Goff D.C. Population shifts and the future of stroke: forecasts of the future burden of stroke. Ann NY Acad Sci. 2012;1268:14–20. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06665.x>.
8. Chamorro Á., Meisel A., Planas A.M., Urra X., van de Beek D., Veltkamp R. The immunology of acute stroke. Nat Rev Neurol. 2012;8(7):401–410. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.98>.
9. De Meyer S.F., Denorme F., Langhauser F., Geuss E., Fluri F., Kleinschnitz C. Thromboinflammation in stroke brain damage. Stroke. 2016;47(4):1165–1172. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011238>.
10. Delvaeye M., Conway E.M. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? Blood. 2009;114(12):2367–2374. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-199208>.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2023;17(3):8–16



Медицинское объединение профессионального роста  
Казахский национальный медицинский университет  
имени С.Д. Асфендиярова  
Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК  
Ассоциация неврологов  
Ассоциация специалистов респираторной медицины  
Общество специалистов гепатологического и гастроэнтерологического профиля  
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

# XVII Международный конгресс ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

**11-12 сентября  
2024  
г. Алматы**

Дом приемов «Бахшасарай»,  
ул. Тимирязева, 42

Регистрация с 10 августа  
по 10 сентября 2024 г.

Страница Конгресса:  
<https://chil2024.online>

**Участие БЕСПЛАТНО!**

Министерство здравоохранения РК оказывает официальную и информационную поддержку Конгрессу.  
Конгресс входит в план научно-практических конференций МЗ РК на 2024 год.

По вопросам участия обращайтесь:

📞 Тел: +7 (775) 820 41 44, +7 747 556 2787 – контактное лицо Абаева Лаура

🌐 [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

✉ [info@chil.kz](mailto:info@chil.kz)

📌 [t.me/chelovekilekarstvokz](https://t.me/chelovekilekarstvokz)

📘 Человек-Лекарство-Казахстан



# ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЭТОДИН® ДУО

**Торговое наименование**  
ЭТОДИН® ДУО

**Международное непатентованное название**  
Этодолак/ Тиоколхикозид

**Лекарственная форма, дозировка**  
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500мг/8мг

**Фармакотерапевтическая группа**  
Костно-мышечная система. Противовоспалительные и противоревматические препараты. Противовоспалительных препаратов комбинации. Противовоспалительных препаратов комбин  
Код АТХ: M01BX.  
*Механизм действия:*

**Этодолак**  
Этодолак - нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), проявляющий противовоспалительную, обезболивающую и жаропонижающую активность на моделях животных. Механизм действия этодолака, как и других НПВП, до конца не изучен, но может быть связан с ингибированием простагландин-синтазы.

**Тиоколхикозид**  
Тиоколхикозид является полусинтетическим сульфатированным производным колхикозида с фармакологическим действием мышечного релаксатора.  
Тиоколхикозид, *in-vitro*, связывается только с ГАМК-рецепторами типа А и стрихнин-чувствительными глициновыми рецепторами. Тиоколхикозид, действующий в качестве антагониста ГАМК-рецепторов, его миорелаксантное действие может быть оказано на надспинальном уровне, через сложные механизмы регулирования, хотя глицинергический механизм действия не может быть исключен. Характеристики взаимодействия тиоколхикозида с ГАМК-рецепторами типа А качественно и количественно разделяются его основным циркулирующим метаболитом - глюкуронидированным производным.

**Показания к применению**  
ЭТОДИН® ДУО показан взрослым и подросткам старше 16 лет для лечения остеоартроза, болевых синдромов позвоночного столба, ревматизма, не связанных с суставными, болезненными мышечными спазмами при острой патологии позвоночника и при болях после травм и хирургических вмешательств.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**  
**Противопоказания**  
при повышенной чувствительности к этодолаку и/или соединениям, содержащим тиоколхикозид, а также к любому из веществ, содержащихся в препарате; при развивающейся аллергической реакции во время лечения аспирином или другими препаратами НПВП в связи с возможными перекрестными медикаментозными реакциями или у пациентов с острой астмой, ринитом или крапивницей в анамнезе; при желудочно-кишечном кровотечении или перфорацией в анамнезе, связанной с предыдущим лечением препаратами НПВП; При сердечной недостаточности, непосредственно перед или после шунтирования и кардиохирургии; при активной язве желудка или

язвами желудка в анамнезе (включая желудочно-кишечное кровотечение, вызванное другими препаратами НПВП); при расслабленном параличе; при мышечной гипотонии; Во время беременности и лактации; Педиатрические пациенты в возрасте 16 лет и младше, а также женщины детородного возраста, которые не используют эффективные методы контрацепции.

**Специальные предупреждения**  
Исследования лекарственных взаимодействий проводились только среди взрослых.  
*Во время беременности или лактации*  
Противопоказано во время беременности и у женщин детородного возраста, не использующих эффективные методы контрацепции.  
Влияние этодолака на роды и родовспоможение у беременных женщин неизвестно.  
На поздних сроках беременности, как и в случае с другими НПВП, следует избегать этодолака в третьем триместре, так как он может вызвать преждевременное закрытие артериального протока.

Поскольку тиоколхикозид выделяется в материнское молоко, использование ЭТОДИН® ДУО противопоказано во время кормления грудью.

**Рекомендации по применению**  
**Режим дозирования**  
Как и в случае с другими НПВП, необходимо найти наименьшую дозу для каждого пациента.  
Принимать взрослым по 1 таблетке максимум 2 раза в день, каждые 12 часов. Продолжительность лечения 7 дней.

**Срок хранения**  
Срок годности 2 года  
Не применять по истечении срока годности!

**Условия хранения**  
Хранить при температуре не выше 25 °C в сухом, защищенном от света месте  
Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**  
по рецепту  
PK-ЛС-5№024854, серия CFEA018В, годен до 07.2025 г.

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е. Номер телефона: (+7 727) 399-50-50; Номер факса: (+7 727) 399-60-60; Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz



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