

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

38

ТОМ 17
2021

НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ № 5

Отдаленные исходы
полушарного
ишемического
инсульта, осложненного
инфекционными
заболеваниями

10

Первая линия терапии
при головокружении
различной этиологии

20

Тактика ведения пациентов
со скелетно-мышечным
болевым синдромом

32



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион® 300 и Берлитион® 600. Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** Берлитион® 300 и Берлитион® 600 (концентрат для приготовления раствора для инфузий) назначают внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг. Перед применением содержимое ампулы (24 мл препарата) разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться в течение около 6 ч. Курс лечения составляет 2-4 недели. Берлитион® 300 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) принимают внутрь один раз в день. Суточная доза – 600 мг. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и возможность его повторения определяется врачом. **Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Подробная информация о препаратах содержится в инструкции по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 28.04.2020, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-240719, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-081220.** Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. **Литература:** 1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 28.04.2020, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-240719, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-081220. 2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285–2293. 3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis II *Diabetic Medicine*, 2004, Vol.21,P.114–121.

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 38.
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 38.
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

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

Scientific Editor
‘Neurology and Psychiatry’
V.V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

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

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

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

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

Содержание

Люди. События. Даты

- Итоги научно-практической конференции
«Хронические цереброваскулярные и нейродегенеративные
заболевания в клинической практике» 6
- Итоги конференции «Актуальные вопросы терапии
и реабилитации в неврологии, психоневрологии
и алгологии у пациентов с COVID-19» 8

Клинические исследования

- Л.Б. ТЛАПШОКОВА, А.Ч. ЖЕМУХОВ,
Л.В. САНТИКОВА, Д.Т. ЧИПОВА
Отдаленные исходы полушарного ишемического инсульта,
осложненного инфекционными заболеваниями 10
- К.А. САРГСЯН, И.Д. СТУЛИН, А.Г. МАЛЯВИН,
Р.С. МУСИН, Ф.А. СЕЛЕЗНЕВ
Венозные дисгемии экстра- и интракраниальных
локализаций у пациентов с хронической обструктивной
болезнью легких в стадии декомпенсации 16

Клиническая эффективность

- И.П. АМЕЛИНА, Э.Ю. СОЛОВЬЕВА
Головокружение: новые возможности терапии 20

Лекции для врачей

- Н.Н. КОБЕРСКАЯ, Э.А. МХИТАРЯН
Диагностика и ведение пациентов
с легким когнитивным снижением 26

Обзор

- П.Р. КАМЧАТНОВ, А.В. ЧУГУНОВ,
А.А. КАБАНОВ, А.Ю. КАЗАКОВ
Безопасность лечения пациента
со скелетно-мышечным болевым синдромом 32

Клиническая практика

- Л.Т. АХМЕДЖАНОВА, Е.В. ЕРМИЛОВА,
Т.А. ЯНАКАЕВА
Ведение пациентов с диабетической полиневропатией
в период пандемии COVID-19 40

Медицинский форум

- Школа по терапии инсульта 46

Contents

People. Events. Dates

- Results of the Scientific and Practical Conference
'Chronic Cerebrovascular and Neurodegenerative
Diseases in Clinical Practice'
- Results of the Conference 'Topical Issues of Therapy
and Rehabilitation in Neurology, Neuropsychiatry
and Algology in Patients with COVID-19'

Clinical Studies

- L.B. TLAPSHOKOVA, A.Ch. ZHEMUKHOV,
L.V. SANTIKOVA, D.T. CHIPOVA
Long-Term Outcomes of Hemispheric Ischemic Stroke
Complicated By Infectious Diseases
- K.A. SARGSYAN, I.D. STULIN, A.G. MALYAVIN,
R.S. MUSIN, F.A. SELEZNEV
Venous Dyshemias of the Extra- and Intracranial
Localizations During the Exacerbation
of Chronic Obstructive Lung Disease

Clinical Efficacy

- I.P. AMELINA, E.Yu. SOLOVYOVA
Vertigo: New Possibilities of Therapy

Clinical Lectures

- N.N. KOBERSKAYA, E.A. MKHITARYAN
Diagnosis and Management of Patients with Light
Cognitive Decline

Review

- P.R. KAMCHATNOV, A.V. CHUGUNOV,
A.A. KABANOV, A.Yu. KAZAKOV
Safety of Treatment of a Patient
with Musculoskeletal Pain Syndrome

Clinical Practice

- L.T. AKHMEDZHANOVA, Ye.V. YERMILOVA,
T.A. YANAKAYEVA
Management of Patients with Diabetic Polyneuropathy
During the COVID-19 Pandemic

Medical Forum

- Stroke Therapy School

29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

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

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



Итоги научно-практической конференции «Хронические цереброваскулярные и нейродегенеративные заболевания в клинической практике»

В гибридном формате 8 октября 2021 г. состоялась научно-практическая конференция «Хронические цереброваскулярные и нейродегенеративные заболевания в клинической практике». В рамках мероприятия специалисты ведущих научно-исследовательских и практических центров страны обсудили вопросы диагностики и ведения пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и деменцией в период пандемии COVID-19.

Организаторами конференции выступили Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Центральная государственная медицинская академия.

Открывая конференцию, к ее участникам с приветственным словом обратился д.м.н., профессор, председатель организационного комитета Олег Семенович ЛЕВИН, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Он отметил, что тема хронических цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний в клинической практике в последнее время приобрела еще большую актуальность. Долгое время считалось, что сосудистая патология и нейродегенеративные заболевания не связаны между собой. Но сегодня пришло понимание, что это далеко не так.

В своем докладе «Церебральные микроангиопатии и нейродегенеративные заболевания» профессор О.С. Левин рассказал об основных причинах деменции, частоте сосудистой патологии при нейродегенеративных заболеваниях и связи дегенеративной и сосудистой деменции. По его словам, из-за увеличения численности пожилого населения возрастает и распространенность деменции. С 1996 по 2006 г. число больных деменцией увеличилось на 500 тыс. Известны три основные причины деменции: болезнь Альцгеймера, цереброваскулярные заболевания и болезнь телец Леви. Эксперт также привел данные о патоморфологических изменениях у пациентов с когнитивными нарушениями и рассказал о факторах риска и защиты при болезни Альцгеймера. Особое внимание было уделено факторам, влияющим на прогрессирование болезни

Альцгеймера с поздним началом, после 65 лет. Ведущим фактором в этом случае является сосудистый. Медикаментозная терапия должна быть направлена на улучшение когнитивных функций. Среди препаратов, применяемых в такой ситуации, эксперт назвал средства, влияющие на нейромедиаторные системы, нейрометаболического и нейротрофического действия, с вазоактивным и комбинированным механизмом действия.

Последствиям пандемии COVID-19 у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями и деменцией было посвящено выступление д.м.н., профессора, руководителя отдела гериатрической психиатрии Научного центра психического здоровья Светланы Ивановны ГАВРИЛОВОЙ. Она объяснила механизм воздействия коронавируса на центральную нервную систему (ЦНС).

Влияние коронавируса реализуется посредством прямого повреждающего действия на нервную ткань, опосредованно вследствие гипоксии и полиорганной недостаточности, а также из-за реакции организма на стресс в связи с карантином, ограничительными мерами и экономическим кризисом. Эксперт затронула вопросы патогенеза неврологической симптоматики при коронавирусной инфекции и представила данные о спектре коронавирусной патологии. Так, COVID-19 у пожилых пациентов может протекать атипично. Инициальными симптомами инфекции могут быть изменения психического состояния в отсутствие респираторных нарушений и лихорадки. Кроме того, начальными симптомами COVID-19 у пожилых могут быть появление или усиление спутанности сознания, агитации, апатия и отказ от помощи. Профессор также рассказала о факторах риска ухудшения здоровья у пациентов с когнитивными нарушениями и деменцией, последствиях локдауна



Здравоохранение сегодня

и долговременных последствиях COVID-19 для пожилых пациентов.

Доклад Анны Николаевны БОГОЛЕПОВОЙ, д.м.н., профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, был посвящен одной из актуальных тем современной неврологии – коморбидности цереброваскулярной патологии и болезни Альцгеймера. Деменции, связанные с болезнью Альцгеймера и вызванные цереброваскулярной патологией, могут частично пересекаться в клинических симптомах и проявлениях. В обоих случаях они имеют схожие факторы риска и некоторые аспекты патофизиологии, на их фоне развивается дисфункция холинергической системы, возникают когнитивные, поведенческие и функциональные нарушения. Эксперт также коснулась взаимосвязи болезни Альцгеймера (БА) с сосудистой патологией. Показано, что пациенты с БА имеют более выраженный атеросклероз в артериях виллизиева круга. Распространенность БА увеличивается в три раза у лиц с тяжелым атеросклерозом сонных артерий и бедренной артерии. Кроме того, около 5% пациентов с БА в мире потенциально связаны с артериальной гипертензией.

Особый интерес у участников конференции вызвал доклад «Мозг и память: ранняя диагностика когнитивных нарушений» Владимира Владимировича ЗАХАРОВА, д.м.н., профессора кафедры нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Говоря о когнитивных жалобах, он отметил, что врачи на первичном неврологическом осмотре сталкиваются с такими симптомами, как головная боль, головокружение, боль в позвоночнике, снижение памяти и забывчивость. На нарушения когнитивных функций, в понятие которых входят память, праксис и гнозис, речь, внимание, социальный интеллект и управляющая функция, пациенты обычно не жалуются. Они называют это снижением памяти. Профессор рассказал о причинах усиленной физиологической забывчивости и проявлениях патологической забывчивости, а также затронул вопрос дифференциальной диагностики мнестических расстройств и медикаментозной терапии нарушений памяти. Он подчеркнул, что на стадии выраженных когнитивных нарушений рекомендуется использовать ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин, а на стадии легких и умеренных нарушений – нейрометаболические препараты, ноотропы и вазодилататоры.

Темой доклада Елены Евгеньевны ВАСЕНИНОЙ, к.м.н., доцента кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, стали нарушения речи

при нейродегенеративных заболеваниях. В своем выступлении эксперт коснулась различных аспектов речевой дисфункции при нейродегенерации, отметив, что количество доменов, которые могут быть нарушены в рамках течения патологии, велико. Е.Е. Васенина рассмотрела простые инструменты, которые врач может использовать для диагностики нарушений речи: «Коррекция речевых расстройств при любой патологии является приоритетной задачей. Это качество жизни, которое мы стараемся сохранить у наших больных». Она назвала основные проявления аграмматической, семантической и логопенической первичной прогрессирующей афазии и рассказала об афазии как вторичном синдроме. Эксперт объяснила, с какими трудностями можно столкнуться при оценке нарушений речи при нейродегенеративных заболеваниях. При таких патологиях существует комбинация нарушений различного уровня (дизартрия, афазия, апраксия), наблюдается влияние других когнитивных нарушений, сопутствующих поведенческих, аффективных и двигательных расстройств. Е.Е. Васенина представила пошаговый алгоритм дифференциальной диагностики дисфазий и затронула вопрос выбора лекарственных средств для коррекции речевых нарушений при нейродегенеративных заболеваниях.

С завершающим докладом о ведении пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями в период пандемии COVID-19 выступил Павел Рудольфович КАМЧАТНОВ, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. По его словам, крайне сложно разграничить острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения. Хроническая ишемия может иметь под собой базис в виде последствий ранее перенесенных нарушений кровообращения. Кроме того, трудно разделить хроническое цереброваскулярное заболевание и истинный нейродегенеративный процесс. Спикер рассказал о поражении сосудистой системы головного мозга и механизме поражения нервной системы при COVID-19. Особое внимание он уделил влиянию деменции на тяжесть течения и летальность при коронавирусной инфекции, а также основным направлениям лечения пациентов с хронической ишемией мозга во время пандемии COVID-19.

В рамках научно-практической конференции «Хронические цереброваскулярные и нейродегенеративные заболевания в клинической практике» состоялось обсуждение актуальных вопросов современной неврологии. Участники отметили богатую научную программу мероприятия и высокий профессиональный уровень экспертов. *



Итоги конференции «Актуальные вопросы терапии и реабилитации в неврологии, психоневрологии и алгологии у пациентов с COVID-19»

Конференция «Актуальные вопросы терапии и реабилитации в неврологии, психоневрологии и алгологии у пациентов с COVID-19» состоялась 15 октября в рамках Всероссийской конференции с международным участием «COVID-19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии. Все о диагностике, профилактике, лечении, реабилитации пациентов» (осенняя сессия), организованной по инициативе Центральной государственной медицинской академии, Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова и Городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко.

Научными председателями конференции «Актуальные вопросы терапии и реабилитации в неврологии, психоневрологии и алгологии у пациентов с COVID-19» выступили Виталий Владимирович КОВАЛЬЧУК, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, председатель Общества реабилитологов Санкт-Петербурга, руководитель многопрофильного Центра медицинской реабилитации Санкт-Петербурга, заведующий отделением неврологической реабилитации Городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко, и Марина Антиповна САМУШИЯ, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, проректор по научной работе Центральной государственной медицинской академии, руководитель курса психиатрии и психотерапии.

Конференция объединила ведущих специалистов в области неврологии и психиатрии и стала профессиональной площадкой по обмену актуальными данными и опытом диагностики, лечения и реабилитации психоневрологических заболеваний у пациентов с коронавирусной инфекцией. Благодаря гибриднему формату (очная встреча с онлайн-трансляцией) к мероприятию смогли подключиться врачи психиатры и неврологи всей страны.

С приветственным словом к участникам конференции обратился профессор В.В. Ковальчук: «Многие проблемы до сих пор остаются неразрешенными, а вопросы без ответов. В рамках заседания, посвященного проблемам неврологии, психиатрии, психоневрологии и алгологии у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, мы постараемся ответить на ряд вопросов».

Проблеме нейровируса-19 в раннем реабилитационном периоде был посвящен доклад Анатолия Ивановича ФЕДИНА, д.м.н., профессора, руководителя университетской клиники неврологии Российского

национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заслуженного врача РФ. Он отметил, что с коронавирусной инфекцией предстоит сосуществовать еще долгое время, поэтому конференции и семинары, на которых представляется информация о ведении пациентов с COVID-19, крайне актуальны. Особое внимание спикер уделил патогенетическим механизмам цереброваскулярных поражений при коронавирусной инфекции. Он отметил, что к ранним неврологическим последствиям затяжного COVID-19 относятся сильная утомляемость, проблемы с памятью и концентрацией внимания, бессонница, головокружение, депрессия и тревога, тиннитус и боль в ушах, головная боль, изменения обоняния и вкуса. Профессор рассказал о частоте постковидных расстройств и выдвинул гипотезу причин постковидных церебральных симптомов. Что касается терапевтических стратегий лечения постковидных неврологических нарушений, эксперт заявил, что на первом этапе реабилитации рекомендуется использовать нейрометаболические препараты, обеспечивающие нейропротекцию, нейрорегенерацию и нейропластичность. На втором этапе реабилитации с учетом полиморфизма повреждения головного мозга при COVID-19 показано применение нейрометаболических и цитопротекторных препаратов.

Доклад профессора В.В. Ковальчука был посвящен роли COVID-19 в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга, возможностям повышения эффективности терапии и реабилитации. Инсульт у пациента с COVID-19 приводит к развитию более тяжелой неврологической симптоматики, чем при инсульте без коронавирусной инфекции. Летальность при инсульте и COVID-19, согласно результатам научных исследований, составляет 63%, смертность при инсульте без коронавирусной инфекции – около 9%. В настоящее время усложнилась тактика ведения



Здравоохранение сегодня

пациентов с COVID-19 и инсультом. Во время пандемии почти в два раза увеличилось число пациентов с большей площадью поражения головного мозга при инсульте. Алгоритм ведения пациентов с сосудистым заболеванием головного мозга и коронавирусной инфекцией предусматривает пять этапов: специфическую терапию COVID-19, терапию и ведение пациентов в острейший период инсульта, вторичную профилактику сосудистых заболеваний, реабилитацию с точки зрения инсульта, реабилитацию с точки зрения COVID-19. В качестве примера профессор привел конкретный клинический случай пациента с инсультом, фибрилляцией предсердий и COVID-19.

Особый интерес у участников конференции вызвал доклад «Место психоневрологической симптоматики в структуре постковидного синдрома», который представила профессор М.А. Самушия. Она привела данные о частоте постковидного синдрома в мире и распространенности психоневрологической симптоматики у пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией. В структуре постковидного синдрома большое место занимают нейрокогнитивные и психические симптомы: нарушение памяти, снижение концентрации внимания, мигреноподобные боли, тревога, панические атаки, подавленность. Эксперт рассмотрела патофизиологические механизмы развития нейрокогнитивных и психоэмоциональных расстройств, а также представила результаты собственного исследования частоты психических нарушений у пациентов с COVID-19.

Андрей Григорьевич ОБРЕЗАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного университета, главный врач группы клиник «СОГАЗ МЕДИЦИНА», обратил внимание коллег на сердечно-сосудистые проявления и осложнения при коронавирусной инфекции. Он разъяснил механизмы поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при коронавирусной инфекции. Благодаря способности связываться с ACE2-рецепторами клеток сердечной мышцы коронавирус непосредственно воздействует на кардиомиоциты. Интересно, что в ряде случаев у пациентов, инфицированных COVID-19, отсутствуют гриппоподобные симптомы, но имеются поражения ССС. Поражение сердечной мышцы обусловлено также токсическим и иммуноопосредованным воздействием в условиях генерализованного воспаления, гипоксии миокарда и нарушений коронарного кровотока. Эксперт перечислил патологии ССС, связанные с воздействием коронавируса, и представил данные об их частоте у пациентов с COVID-19. Так, сердечная недостаточность развивается в 23–49% случаев, а венозный тромбоз – в 31–79% случаев. Спикер привел данные диагностических исследований, проводимых при ковид-ассоциированной сердечной патологии, перечислил методы лечения и реабилитационно-восстановительные меры.

Вопросу повышения функционального восстановления пациентов после COVID-19 в реальной клинической практике был посвящен доклад Евгении Викторовны ЕКУШЕВОЙ, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой нервных болезней Федерального научно-клинического центра, ведущего невролога Клиники головной боли и вегетативных расстройств академика А. Вейна. Она отметила, что коронавирус отличается нейротропностью. Казалось бы, гематоэнцефалический барьер, который должен защищать от большинства инфекционных агентов, в том числе вирусов, находится в уязвимом состоянии. Как правило, у всех людей возникает поражение не только легких, но и нервной системы. Как известно, визитной карточкой ковида является потеря вкуса и обоняния. При этом не всегда можно сказать, как долго такие симптомы будут сохраняться и как проявляться (например, в виде извращенного вкуса или его полной потери). Эксперт охарактеризовала проявления астенического синдрома, когнитивных и вегетативных нарушений, а также озвучила тактику ведения пациентов.

С финальным докладом выступил профессор В.В. Ковальчук, представив научные выводы о постковидном синдроме. Постковидный синдром может продолжаться свыше 12 недель. При этом симптомы, отражающие дисфункцию систем и органов организма, невозможно объяснить альтернативным способом. Постковидный синдром включает в себя огромный спектр осложнений: нарушение дыхания (в виде одышки, неполного вдоха и апноэ), болевые синдромы различной локализации, нарушение обоняния и вкуса, расстройство пищевого поведения, потеря волос, выпадение зубов и кистозные образования в полости челюстей. Особое внимание эксперт уделил восстановлению обоняния, с нарушением которого сталкиваются многие пациенты после перенесенной коронавирусной инфекции. Реабилитация нарушения обоняния заключается в активации обонятельных рецепторов и реконструкции нейронных связей с помощью знакомых отчетливых запахов, например кофе, мяты или шоколада. Во время такой реабилитации пациенты тренируют не только обоняние, но и обонятельную память.

В рамках конференции «Актуальные вопросы терапии и реабилитации в неврологии, психоневрологии и алгологии у пациентов с COVID-19» были затронуты важнейшие вопросы ведения пациентов с психоневрологическими нарушениями, перенесших коронавирусную инфекцию. Участники отметили актуальность прозвучавших докладов и слаженную работу организаторов. Во время конференции врачи также смогли посетить 3D-выставку ведущих фармацевтических компаний и задать интересующие их вопросы о порядке назначения современных препаратов пациентам неврологического профиля в условиях пандемии COVID-19. *



¹ Кабардино-Балкарский
государственный
университет
им. Х.М. Бербекова,
Нальчик

² Городская клиническая
больница № 1,
Нальчик

Отдаленные исходы полушарного ишемического инсульта, осложненного инфекционными заболеваниями

Л.Б. Тлапшокова, д.м.н., проф.¹, А.Ч. Жемухов², Л.В. Сантимова¹,
Д.Т. Чипова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Динара Туземовна Чипова, dinara.chipova@mail.ru

Для цитирования: Тлапшокова Л.Б., Жемухов А.Ч., Сантимова Л.В., Чипова Д.Т. Отдаленные исходы полушарного ишемического инсульта, осложненного инфекционными заболеваниями // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 38. С. 10–14.
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-38-10-14

Цель исследования – изучить связь отдаленных исходов острого ишемического инсульта (ИИ) в каротидной системе с инфекционными осложнениями, перенесенными в остром периоде заболевания.

Материал и методы. В исследование были включены 96 пациентов, перенесших острый ИИ. У 48 пациентов первой группы в остром периоде ИИ имелись инфекционные осложнения. У 48 больных второй группы такие осложнения отсутствовали. Оценивались выраженность очагового неврологического дефицита (шкала NIHSS, индекс Бартел), состояние когнитивных функций (опросники MMSE и MoCA), характер течения заболевания.

Результаты и обсуждение. Для пациентов первой группы характерными оказались более старший возраст, более тяжелая выраженность неврологического дефицита на момент госпитализации, более частые нарушения глотания (различия по сравнению с пациентами первой группы статистически достоверны). На протяжении шести месяцев после ИИ у больных первой группы сохранялся более тяжелый очаговый неврологический дефицит, а также более выраженные когнитивные нарушения ($p < 0,05$ по сравнению с пациентами второй группы). Указанные отличия через 12 месяцев отсутствовали ($p > 0,05$), равно как и значимые различия течения постинсультного периода у пациентов с заболеванием нижних дыхательных или мочевыводящих путей.

Заключение. На протяжении шести месяцев у пациентов, перенесших острый каротидный ИИ, наблюдались более выраженные очаговые неврологические и когнитивные нарушения. Тяжесть очаговой неврологической симптоматики, выраженность когнитивных нарушений, а также уровень независимости от посторонней помощи в повседневной жизни значимо не отличались у больных двух групп.

Ключевые слова: каротидный инсульт, острый ишемический инсульт, инсульт-ассоциированная пневмония, инфекция мочевыводящих путей, когнитивные нарушения, неврологический дефицит

Ишемический инсульт (ИИ) – тяжелое распространенное заболевание, являющееся одной из основных причин наступления летального исхода и тяжелой инвалидизации [1, 2]. Ранние и поздние исходы ИИ в значительной

степени определяются обширностью очага поражения, сопутствующей соматической патологией, а также осложнениями острого периода заболевания. В острой стадии ИИ часто имеют место инфекционные осложнения со стороны дыхательной



и мочевыделительной систем, тромбоз вен малого таза и нижних конечностей с тромбоэмболией легочной артерии, острый коронарный синдром. С указанными осложнениями в значительной степени связаны внутрибольничная летальность и выраженность очагового неврологического дефицита [3].

Особый интерес вызывают инфекционные осложнения со стороны нижних дыхательных путей, а также органов мочевыделительной системы, что связано с их широкой распространенностью и возможностями эффективной профилактики. Согласно имеющимся данным, подобные осложнения развиваются примерно у 12–16% пациентов с острым ИИ [4]. Инфекционные осложнения острого ИИ обусловлены рядом причин, в частности нарушениями дыхания, в том числе требующими искусственной вентиляции легких, внутрибольничной инфекцией, нарушением иммунного ответа в условиях острого заболевания [5, 6]. Сопутствующие соматические заболевания, в частности сахарный диабет (СД), способны не только повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний и ИИ, но и изменять характер и выраженность воспалительной реакции у пациентов с ИИ [7].

Наиболее существенный вклад, определяющий течение острого ИИ, вносят заболевания нижних дыхательных путей (чаще пневмония). Несколько меньшую роль играют инфекции мочевыделительной системы [8]. Традиционно наиболее значимыми считаются инфекционные заболевания органов дыхания, причем такие заболевания иной локализации наблюдаются намного реже. Как продемонстрировали данные метаанализа, воспалительные заболевания мочевыводящей системы при остром ИИ изучены в меньшей степени, чем заболевания бронхолегочной системы, и их распространенность у таких больных составляет 19% [9]. Вместе с тем данные ряда исследований последних лет говорят, что распространенность указанных состояний существенно выше, чем считалось ранее, они могут развиваться примерно у 2/3 пациентов с ИИ [10]. Вероятно, такие отличия обусловлены различными критериями постановки диагноза, а также лабораторно-инструментальными диагностическими возможностями.

Инфекционные осложнения острого ИИ связаны с формированием системной воспалительной реакции, увеличением сроков госпитализации, в том числе из-за пребывания в реанимационном отделении, материальных затрат на лечение, летальности [11]. Установлено, что больные с острым ИИ, осложненным инфекционными заболеваниями, при выписке из неврологического стационара имеют более выраженный очаговый дефицит, более тяжелую инвалидизацию, в большей степени зависят от посторонней помощи в быту [12, 13]. Соответственно такие пациенты требуют более длительной и дорогостоящей реабилитации и более сложной вторичной профилактики по-

вторного ИИ. Поскольку системные воспалительные и инфекционные заболевания ассоциируются с повышением риска развития тромбоэмболических осложнений, очевидно, что у пациентов с инфекционными осложнениями острого ИИ повышен риск развития острых цереброваскулярных заболеваний.

Значительно меньше известно о связи осложнений острого периода ИИ с его отдаленными исходами. Имеются отдельные сообщения, посвященные данной проблеме. В частности, установлено, что пациенты с ИИ, осложненным бронхолегочными заболеваниями, характеризуются более высоким уровнем летальности и более тяжелой инвалидизацией на протяжении первых трех месяцев [14, 15]. Особенности отдаленных исходов ИИ у таких больных требуют оценки связи отдаленных исходов острого ИИ в каротидной системе с инфекционными осложнениями, перенесенными в остром периоде заболевания.

Материал и методы

В ходе проспективного исследования под наблюдением находились 96 пациентов с острым ИИ. У 48 пациентов первой группы течение заболевания осложнялось развитием инфекционных осложнений (42 пациента с инсульт-ассоциированной пневмонией (ИАП), шесть пациентов с инфекцией мочевыводящих путей (ИМВП)). У 48 пациентов второй группы инфекционные осложнения отсутствовали. Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

Всем пациентам проведены клиническое и лабораторно-инструментальное обследование и лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Протокол исследования одобрен этическим комитетом медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова.

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики обследованных больных

Показатель	Первая группа (n = 48)	Вторая группа (n = 48)	p
Возраст, лет	67,31 ± 11,34	57,6 ± 10,54	0,042
Мужчины, абс. (%)	30 (62,5)	30 (62,5)	> 0,55
Летальность, абс. (%)	10 (21,7)	7 (13,0)	0,032
NIHSS, балл	15,3 ± 3,7	8,6 ± 3,1	0,038
Шкала комы Глазго, балл	14,6 ± 1,2	14,9 ± 0,7	> 0,05
ИИ в системе правой/левой сонной артерии, абс. (%)	27 (56,3)/21 (43,7)	28 (58,3)/20 (41,7)	> 0,05
Содержание глюкозы в капиллярной крови, ммоль/л	7,9 ± 0,8	7,7 ± 1,1	> 0,05



Критерии включения больных в исследование:

- ✓ острый первичный/повторный лакунарный ИИ в системе сонных артерий;
- ✓ подтверждение ИИ результатами рентгеновской компьютерной томографии (КТ) головного мозга;
- ✓ госпитализация в отделение для лечения больных с ОНМК в течение 12 часов от момента появления неврологического дефицита.

Критерии невключения в исследование:

- ✓ геморрагический или смешанный инсульт;
- ✓ лакунарный ИИ;
- ✓ острый ИИ в вертебрально-базилярной системе;
- ✓ проведенная тромболитическая терапия;
- ✓ перенесенные воспалительные, травматические и другие заболевания головного мозга с очаговым неврологическим дефицитом;
- ✓ опухоли головного мозга;
- ✓ когнитивные, психические и речевые нарушения, исключающие возможность речевого контакта с больным;
- ✓ развитие настоящего ИИ на фоне инфекционного заболевания;
- ✓ потребность в искусственной вентиляции легких в первые сутки госпитализации.

Клинический диагноз и патогенетический подтип ИИ определяли на основании анамнестических сведений, клинической картины, данных КТ головного мозга, ультразвуковой доплерографии экстракраниальных артерий, мониторингирования электрокардиограммы. Выраженность очагового неврологического дефицита оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS), уровень бодрствования – по шкале комы Глазго (ШКГ), степень утраты способности к самообслуживанию – с помощью индекса Бартел (ИБ). Оценка когнитивных функций проводилась по результатам выполнения тестов краткой шкалы оценки психических функций (КШОПФ) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA).

Обследование выполнялось на момент госпитализации (за исключением нейропсихологического тестирования), на 11-е сутки ИИ, через три, шесть и 12 месяцев.

Критериями ИАП считали наличие не менее одного из следующих признаков:

- температура тела < 38 °С без другой установленной причины;
- лейкоцитоз < 12 000 в мм³;
- у пациентов старше 70 лет – угнетение сознания, которое не могло быть обусловлено другими установленными причинами, а также не менее двух из следующих критериев: 1) гнойная мокрота (изменение ее характера)/увеличение объема отделяемого из дыхательных путей/необходимость более частой санации бронхиального дерева, впервые появившиеся на протяжении 24 часов; 2) впервые возникшие или усилившиеся по интенсивности кашель/диспноэ/тахипноэ (> 25 в минуту); 3) хрипы и/или крепитация, выслушиваемые над легкими; 4) изменения лабораторных показателей газообмена (индекс оксигенации < 240); 5) потребность в ингаляции кислорода; 6) инфильтрат в легких, впервые выявленный или увеличивающийся в объеме, обнаруженный при одном из не менее чем двух рентгенографических исследований.

Для диагностики ИАП не требовались положительные результаты первого рентгенологического обследования.

Наличие ИМВП диагностировали на основании не менее двух из перечисленных ниже критериев:

- обнаружение нитритов в общем анализе мочи;
- присутствие не менее 100 000 колоний/мл при бактериологическом исследовании мочи;
- содержание лейкоцитов в моче > 35/мл;
- лихорадка > 38 °С [11, 12].

Полученные результаты обработаны статистически с помощью программы SPSS 20.0. При сравнении двух независимых выборок использовали

Таблица 2. Результаты динамической оценки выраженности неврологического дефицита и состояния когнитивных функций у наблюдавшихся больных (баллы, M ± m)

Показатель		1-е сутки	11-е сутки	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
NIHSS	1-я группа	14,8 ± 3,1	14,3 ± 2,9	9,8 ± 1,2 ¹	8,5 ± 0,9 ¹	4,8 ± 0,8 ¹
	2-я группа	8,9 ± 2,3 ²	6,2 ± 0,9 ^{1,2}	5,4 ± 0,9 ¹	5,0 ± 1,0 ¹	4,3 ± 0,8 ¹
ИБ	1-я группа	–	59,3 ± 7,6	61,4 ± 6,7	64,2 ± 5,8	79,4 ± 4,8 ¹
	2-я группа	–	71,3 ± 6,4 ²	76,3 ± 6,9 ²	80,3 ± 6,2 ^{1,2}	87,3 ± 5,8 ¹
КШОПФ	1-я группа	–	24,7 ± 1,3	23,8 ± 1,2	24,7 ± 0,9	27,8 ± 0,9 ¹
	2-я группа	–	27,4 ± 1,1 ²	27,9 ± 1,1 ²	28,4 ± 0,9 ²	28,3 ± 1,0 ¹
MoCA	1-я группа	–	24,0 ± 1,0	24,5 ± 0,9	25,3 ± 1,0	27,0 ± 0,8 ¹
	2-я группа	–	26,5 ± 0,9 ²	27,7 ± 1,0 ^{1,2}	28,0 ± 0,9 ^{1,2}	28,6 ± 0,8 ¹

¹ Различия по сравнению с исходным уровнем достоверны (p < 0,05).

² Различия между группами достоверны (p < 0,05).



U-критерий Манна – Уитни (с поправкой Йетса для малых выборок). Для оценки связи независимыми переменными использовались коэффициент корреляции Пирсона (r). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, уровню бодрствования, локализации очага ИИ в правой или левой каротидной системе, показателям систолического и диастолического артериального давления, уровню гликемии на момент госпитализации (табл. 1).

Пациенты первой группы оказались достоверно старше ($p = 0,042$), имели большую выраженность неврологического дефицита, в соответствии с NIHSS ($p = 0,038$). В первой группе показатели летальности были выше ($p = 0,032$).

В результате проводимой терапии у пациентов обеих групп наблюдалась положительная динамика – снижалась выраженность очагового неврологического дефицита, прежде всего пирамидных нарушений в конечностях (табл. 2). У пациентов второй группы статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем отмечались уже на момент выписки из стационара, впоследствии выраженность неврологического дефицита уменьшалась. У пациентов первой группы уменьшение выраженности неврологического дефицита имело отсроченный характер, о чем свидетельствовало отсутствие статистически значимых отличий при исследовании через три месяца по сравнению с исходным уровнем.

При обследовании через шесть и 12 месяцев статистически значимые различия между группами отсутствовали, показатели в обеих группах достоверно отличались от исходных. Увеличение ИБ у пациентов второй группы отмечалось с момента прекращения стационарного периода лечения. К максимальным показателям ИБ приблизился через 12 месяцев, что свидетельствовало о существенном расширении степени независимости в повседневном быту. У пациентов первой группы на момент выписки из стационара показатели ИБ оказались статистически значимо ниже, чем у пациентов второй группы, и оставались на том же уровне при осмотре через три месяца. Только с шестого месяца регистрировалась тенденция к увеличению данного показателя (отличия по сравнению с исходным уровнем приобрели статистически значимый характер). Спустя 12 месяцев от момента развития ИИ у больных обеих групп ИБ достиг максимальных значений и не различался между группами.

При исследовании состояния когнитивных функций установлено, что результаты обследования по опросникам КШОПС и МоСА среди больных первой группы через три и шесть месяцев оказались несколько выше исходных, но отличия не носили достоверного характера. Только при обследовании через 12 месяцев от момента развития ИИ отличия указанных показателей продемонстрировали статистическую значимость по сравнению с исходными. У пациентов второй группы результаты обследования по опросникам КШОПС и МоСА статистически значимо увеличивались по сравнению с исходным уровнем с третьего месяца, нарастая к шестому и 12-му месяцу. При обследовании через три и шесть месяцев значения по указанным шкалам были статистически значимо выше у больных второй группы, причем отличия между группами нивелировались только при обследовании через 12 месяцев.

Выявлена тесная прямая зависимость риска развития ИАП и ИМВП с возрастом больных ($r = 0,678$; $p < 0,05$), исходной выраженностью неврологического дефицита ($r = 0,518$; $p < 0,05$), наличием псевдобульбарного синдрома с дисфагией ($r = 0,536$; $p < 0,05$). Кроме того, установлена связь развития инфекционных осложнений с СД 2-го типа ($r = 0,452$; $p < 0,05$) и угнетением сознания на момент госпитализации ($r = 0,441$; $p < 0,05$). Не обнаружено статистически значимых отличий выраженности неврологического дефицита, степени инвалидизации и характера инфекционных осложнений. Не зафиксировано отличий влияния ИАП и/или ИМВП на характер течения постинсультного периода и отдаленные исходы ИИ.

Заключение

Результаты проведенного исследования указывают на то, что инфекционные осложнения острого ИИ в каротидной системе чаще возникают у пациентов более старшего возраста с соматическими заболеваниями, изначально более высокой выраженностью неврологического дефицита.

Важным предиктором развития ИАП является наличие псевдобульбарного синдрома с дисфагией. Наличие инфекционных осложнений ассоциируется с более высоким уровнем летальности в остром периоде ИИ, замедленным темпом восстановления когнитивных и неврологических функций в течение года после перенесенного ИИ.

Через 12 месяцев выраженность очагового неврологического дефицита, степень независимости в повседневном быту от посторонней помощи, состояние когнитивных функций существенно не отличаются у пациентов с инфекционными осложнениями острого ИИ. *

Литература

1. Ключихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. Анализ среднемноголетней заболеваемости и смертности от инсульта в регионах Российской Федерации, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 12–2. С. 37–41.



2. Wang W, Jiang B, Sun H. et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults // *Circulation*. 2017. Vol. 135. № 8. P. 759–771.
3. Avan A, Digaleh H, Di Napoli M. et al. Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden: an ecological analysis from the Global Burden of Disease Study 2017 // *BMC Med*. 2019. Vol. 17. № 1. P. 191–198.
4. Aslanyan S, Weir C, Diener H. et al. GAIN International Steering Committee and Investigators. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial // *Eur. J. Neurol*. 2004. Vol. 11. № 1. P. 49–53.
5. Титов В.Ю., Иванова А.В., Петров В.А. и др. Возможность диагностики воспалительной реакции при ишемическом инсульте // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118. № 9–2. С. 41–45.
6. Евзельман М.А., Митяева Е.В., Лаишхия Я.Б., Камчатнов П.Р. Острая церебральная ишемия и воспаление // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 12. № 2. С. 73–80.
7. Камчатнов П.Р., Ханмурзаева С.Б., Ханмурзаева Н.Б., Раджабова Х.Р. Ведение пациентов с сахарным диабетом, перенесших ишемический инсульт в период пандемии // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 29. С. 38–46.
8. Пирадов М.А., Танашиян М.М., Максимова М.Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2018.
9. Emsley H, Hopkins S. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts // *Lancet Neurol*. 2008. Vol. 7. № 4. P. 341–353.
10. Yan T, Liu C, Li Y. et al. Prevalence and predictive factors of urinary tract infection among patients with stroke: a meta-analysis // *Am. J. Infect. Control*. 2018. Vol. 46. № 4. P. 402–409.
11. Teh W, Smith C, Barlas R. et al. Impact of stroke-associated pneumonia on mortality, length of hospitalization, and functional outcome // *Acta Neurol. Scand*. 2018. Vol. 138. № 4. P. 293–300.
12. Резник Е.В., Джиоева О.Н., Камчатнов П.Р., Никитин И.Г. Вторичная профилактика инсульта: взгляд терапевта и кардиолога // *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2019. № 1. С. 12–24.
13. Suda S, Aoki J, Shimoyama T. et al. Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality // *J. Neurol*. 2018. Vol. 265. № 2. P. 370–375.
14. Adiguzel A, Arsava E.M., Topcuoglu M.A. Temporal course of peripheral inflammation markers and indexes following acute ischemic stroke: prediction of mortality, functional outcome, and stroke-associated pneumonia // *Neurol. Res*. 2021.
15. Tinker R, Smith C, Heal C. et al. Predictors of mortality and disability in stroke-associated pneumonia // *Acta Neurol. Belg*. 2021. Vol. 121. № 2. P. 379–385.

Long-Term Outcomes of Hemispheric Ischemic Stroke Complicated By Infectious Diseases

L.B. Tlapshokova, PhD, Prof.¹, A.Ch. Zhemukhov², L.V. Santikova¹, D.T. Chipova, PhD²

¹ Kh.M. Berbekov Kabardino-Balkar State University, Nalchik

² City Clinical Hospital № 1, Nalchik

Contact person: Dinara T. Chipova, dinara.chipova@mail.ru

The purpose – the relationship of long-term outcomes of acute ischemic stroke (AI) in the carotid system with infectious complications suffered in the acute period of the disease.

Material and methods. The study included 96 patients who underwent acute AI, 48 of them had infectious complications in the acute period of AI (group 1), such complications were absent in 48 patients (group 2). The severity of focal neurological deficit (NIHSS scale, Bartel index), the state of cognitive functions (MMSE and MoCA questionnaires), the nature of the course of the disease were evaluated.

Results and discussion. The patients of group 1 were characterized by an older age, a more severe severity of neurological deficit at the time of hospitalization, more frequent swallowing disorders (differences compared to group 1 were statistically significant). For 6 months after AI, group 1 patients had more severe focal neurological deficit, as well as more pronounced cognitive impairment ($p < 0.05$ compared to group 2). These differences were absent after 12 months ($p > 0.05$). There were no significant differences in the course of the post-stroke period of differences in patients with lower respiratory or urinary tract disease.

Conclusion. For 6 months in patients those who have undergone acute carotid AI have more pronounced focal neurological and cognitive impairments. The severity of focal neurological symptoms, the severity of cognitive impairment, as well as the level of independence from outside help in everyday life did not significantly differ in patients of the two groups.

Key words: carotid stroke, acute ischemic stroke, stroke-associated pneumonia, urinary tract infection, cognitive impairment, neurological deficit



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Венозные дисгемии экстра- и интракраниальных локализаций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стадии декомпенсации

К.А. Саргсян, И.Д. Стулин, д.м.н., проф., А.Г. Малявин, д.м.н., проф.,
Р.С. Мусин, д.м.н., проф., Ф.А. Селезнев, к.м.н.

Адрес для переписки: Кристина Арсеновна Саргсян, kriny07@mail.ru

Для цитирования: Саргсян К.А., Стулин И.Д., Малявин А.Г. и др. Венозные дисгемии экстра- и интракраниальных локализаций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стадии декомпенсации // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 38. С. 16–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-38-16-19

Цель исследования – выявить изменения церебрального кровотока у пациентов с нарушениями функции внешнего дыхания при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) различной степени тяжести в фазе обострения.

Материал и методы. В исследование было включено 60 мужчин и женщин в возрасте от 25 до 75 лет. Первую (контрольную) группу составили десять практически здоровых лиц, вторую – 25 пациентов с легкой степенью нарушения функции внешнего дыхания в стадии обострения, третью – 25 пациентов с тяжелой степенью нарушения функции внешнего дыхания в стадии декомпенсации.

Результаты. У больных ХОБЛ выявлены нарушения венозной циркуляции головного мозга и конечностей разной степени выраженности.

Заключение. Характер и степень выраженности венозной дисфункции экстра- и интракраниального уровня у больных ХОБЛ зависят от выраженности нарушений функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: венозные нарушения, хроническая обструктивная болезнь легких, венозная циркуляция, ультразвук

Исходя из результатов международных исследований (GOLD Science Committee Members 2018–2019), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное курябельное гетерогенное заболевание, в основе которого лежат стойкие респираторные симптомы с ограничением воздушного потока за счет изменения структуры дыхательных путей и/или альвеол из-за регулярного/значительного воздействия вредных частиц или газов.

Распространенность ХОБЛ во взрослой популяции достигает 11,7%. Отмечается также тенденция к увеличению заболеваемости ХОБЛ в развитых и развивающихся странах. По данным Европейского респи-

раторного общества, только 25% случаев заболевания выявляется на ранних стадиях.

ХОБЛ характеризуется высокой частотой коморбидных расстройств, что и определяет актуальность исследуемой проблемы. В последнее время ХОБЛ рассматривают как заболевание с выраженным системным компонентом, при котором в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы, в связи с чем разрабатывается дизайн исследований системных проявлений при данной патологии [1–4]. Системные реакции у больных ХОБЛ формируются под влиянием различных факторов. Часто ХОБЛ сочетается с нарушением венозной циркуляции головного



мозга и конечностей. К наиболее частым их проявлениям относится так называемая венозная энцефалопатия.

Следует отметить, что венозная дисгемия имеет системный характер. Обычно отмечается несколько типичных локализаций венозной патологии – от варикоза и флеботромбоза нижних конечностей до геморроя, варикоцеле. При этом нарушается венозный отток из полости черепа. Сочетанность экстра- и интрацеребральных дисгемий позволяет относить подобные случаи к системной флебопатии [5–10]. Нередко системная флебопатия становится результатом дисплазии соединительной ткани [11]. Среди факторов, которые способны влиять на внелегочные проявления ХОБЛ, может быть ослабление присасывающего действия грудной клетки, повышение внутригрудного давления за счет формирования воздушных ловушек и, как следствие, нарушение церебрального кровотока. При этом преимущественно возникает венозная дисциркуляция.

Несвоевременная диагностика, неадекватное лечение обострений ХОБЛ и сосудистых нарушений могут сопровождаться прогрессированием церебральных изменений, что негативно отражается на качестве жизни пациентов.

Закономерности формирования изменений венозного кровотока при ХОБЛ в зависимости от степени нарушения функции внешнего дыхания остаются малоизученными [12–19].

Цель исследования – выявить изменения церебрального кровотока у пациентов с нарушениями функции внешнего дыхания при ХОБЛ различной степени тяжести в фазе обострения.

Материал и методы

В исследование включено 60 мужчин и женщин в возрасте от 25 до 75 лет. Первую (контрольную) группу составили десять (пять женщин и пятеро мужчин) практически здоровых лиц (средний возраст – $29,0 \pm 4,2$ года), вторую – 25 пациентов (девять женщин и 16 мужчин) (средний возраст – $62,6 \pm 5,7$ года) с легкой степенью (GOLD 1) нарушения функции внешнего дыхания, согласно результатам пост-бронходилатационного теста объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), в стадии обострения, третью – 25 больных (11 женщин и 14 мужчин) (средний возраст – $65,4 \pm 5,9$ года) с тяжелой степенью (GOLD 3) нарушения функции

внешнего дыхания, согласно результатам пост-бронходилатационного теста ОФВ₁, в стадии декомпенсации.

Проводились клиническое обследование с акцентом на изменения артериального и венозного ангиологического статуса, ультразвуковая доплерография с оценкой направленности и характера потока по сосудам глазницы, дуплексное сканирование сосудов шеи с оценкой яремных вен с функциональными пробами и позвоночных венозных сплетений. Для объективизации функции внешнего дыхания выполнялась спирометрия.

При анализе полученных данных использовались методы описательной статистики, Т-критерий Стьюдента для независимых выборок, критерии хи-квадрат, Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона, осуществлялся однофакторный дисперсионный анализ. Нормальность распределения оценивали с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. За достаточный уровень достоверности различий принималось значение $p < 0,05$.

Результаты

Первая группа состояла из мужчин и женщин без жалоб и клинико-инструментальных данных, свидетельствовавших в пользу легочной патологии и венозных дисгемий (одышка, влажный кашель, утренняя головная боль распирающего характера, мелькание мушек перед глазами, ощущение песка в глазах). Показатели артериального и венозного потока находились в пределах референсных значений, в соответствии с возрастом и полом [17].

Во вторую и третью группу вошли пациенты с ХОБЛ с преимущественно экспираторной одышкой и влажным кашлем. Согласно результатам опроса, у 80% пациентов второй и третьей групп отмечались жалобы, характерные для клинической картины венозной дисгемии: утренняя головная боль распирающего характера, быстро проходящая после вертикализации, кратковременное мелькание мушек перед глазами, ощущение песка в глазах после пробуждения. Достаточно часто (у 28% пациентов второй группы и 52% пациентов третьей группы) отмечались также жалобы, указывающие на возможный синдром обструктивного апноэ сна: храп, эпизоды остановки дыхания, выраженная дневная сонливость (табл. 1).

Таблица 1. Жалобы больных ХОБЛ с разной степенью нарушения функции внешнего дыхания по GOLD

Признак	Первая (контрольная) группа	Вторая группа (GOLD 1)	Третья группа (GOLD 3)	p (сравнение между второй и третьей группами)
Одышка, кашель	0	25	25	1
Утренняя головная боль распирающего характера	0	17	23	0,17
Храп, дневная сонливость, эпизоды остановки дыхания	0	7	13	0,084
Нарушение сна	3	18	22	0,29



Таблица 2. Результаты инструментального обследования больных ХОБЛ с разной степенью тяжести по GOLD

Показатель	Первая (контрольная) группа	Вторая группа (пациенты с ХОБЛ, GOLD 1)	Третья группа (пациенты с ХОБЛ, GOLD 3)	p
V _{max} ГВ, см/с	4,2 ± 0,5	7,5 ± 2,0	20,4 ± 10,4	< 0,0001
V _{max} ЯВ, см/с	17,1 ± 0,15	39,0 ± 13,5	54,5 ± 18,2	< 0,0001
V _{max} ПВС, см/с	11,4 ± 1,2	32,7 ± 8,0	43,0 ± 13,1	< 0,0001
ОФВ ₁ , % нормы	> 80%*	76,6 ± 3,4	39,5 ± 5,2	< 0,0001**
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	> 0,7*	0,6 ± 0,04	0,46 ± 0,08	0,0015**

* Точное значение не рассчитывалось программой спирометрического комплекса при ОФВ₁ > 80%.

** Оценивались различия между второй и третьей группами.

Примечание. ГВ – глазничная вена. ЯВ – яремная вена. ПВС – позвоночное венозное сплетение.

Характерной находкой при проведении спирометрии у пациентов второй и третьей групп стало наличие воздушной ловушки (ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) < 0,70). Этот показатель был достоверно ниже у пациентов третьей группы (табл. 2). При проведении ультразвуковой доплерографии артерий и вен глазницы у 16 (64%) пациентов третьей группы и одного (4%) пациента второй группы выявлены повышенные цифры пиковой линейной скорости кровотока по глазничным венам. Следует отметить, что скорость потока по этим сосудам у пациентов второй группы, даже на фоне преимущественно нормальных значений, была достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы (p < 0,001). Аналогичная картина наблюдалась при исследовании позвоночных вен: усиленный пиковый поток по позвоночному сплетению, чаще с нарушением фазности, зафиксирован у 24 (96%) пациентов третьей группы и 19 (76%) пациентов второй группы. Различия между второй и контрольной группами также были высоко достоверными (p < 0,001).

Следует отметить наличие достоверной сильной отрицательной корреляции значений линейной скорости кровотока по глазничным венам и соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ (r = -0,7; p < 0,001). Между этим показателем и пиковой линейной скоростью кровотока по позвоночным венам также зафиксирована достоверная корреляция средней силы (r = -0,57; p < 0,001). Еще одной частой находкой, по данным дуплексного сканирования, было выраженное расширение луковицы правой яремной вены, значительно усилившееся при пробе Вальсальвы.

Помимо признаков церебральной дисгемии у 15 (30%) больных при клиническом осмотре наблюдалась флебопатия иных локализаций – варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой.

Обсуждение

Полученные данные комплексного клинико-инструментального обследования больных с различной степенью тяжести ХОБЛ в фазе обострения свидетельствуют о сочетании нарушения функции внешнего дыхания с расстройством венозной циркуляции головного мозга. Выраженность венозной дисгемии коррелирует с показателями нарушения функции внешнего дыхания, в частности соотношением ОФВ₁/ФЖЕЛ, характеризующим наличие и выраженность воздушной ловушки.

Можно предположить, что основным патогенетическим фактором развития венозной дисциркуляции является повышение внутригрудного давления.

Результаты исследования позволяют рекомендовать оценку клинических симптомов церебральной венозной энцефалопатии и определенный алгоритм инструментального обследования (дуплексное сканирование с оценкой потока по позвоночным сплетениям и луковицам яремных вен, ультразвуковое обследование глазниц с оценкой кровотока по венам) пациентам с ХОБЛ для выявления коморбидной патологии. Таким образом, появляется возможность оптимизации лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациентов.

Выводы

Инструментальные признаки венозной дисциркуляции обнаружены у большинства пациентов с легкой степенью ХОБЛ в период обострения и всех пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ. Выраженность этих расстройств тесно связана с показателями функции внешнего дыхания. У 80% пациентов такие расстройства проявлялись характерными жалобами и клиническими симптомами. Это позволяет рекомендовать проведение клинико-инструментальной оценки венозного статуса всем пациентам с ХОБЛ. *

Литература

1. Чучалин А.Г. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких. М.: Атмосфера, 2005.
2. Чучалин А.Г. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ) // Пульмонология. 2006. № 5. С. 19–27.
3. Vogelmeier C.V., Agustí A., Anzueto A. et al. The Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD-GOLD. 7-я Международная конференция по хронической обструктивной болезни легких. 2018.



4. Ли В.В., Задионченко В.С., Адашева Т.В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия – метафизика и диалектика // CardioСоматика. 2013. Т. 4. № 1. С. 5–10.
5. Стулин И.Д., Карлов В.А., Скорунский И.А. и др. О некоторых возможностях ультразвуковых методов в оценке состояния венозного компонента церебральной гемодинамики (клинико-экспериментальное исследование) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1981. Т. 81. № 2. С. 65–69.
6. Стулин И.Д. К методологии исследования венозного кровообращения мозга. Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. Казань, 2001. С. 299.
7. Стулин И.Д., Дибиров М.Д., Хорева Е.Т. и др. Энцефалопатия пробуждения – синдром проходящей венозной дисгемии у флебопатов // Клиническая физиология кровообращения. 2009. № 3. С. 33–36.
8. Стулин И.Д., Дибиров М.Д., Селезнев Ф.А. и др. Клинико-инструментальная диагностика сочетанной венозной дисфункции мозга и конечностей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 8. С. 61–64.
9. Стулин И.Д. Новый клинический признак – асимметрия пульсации сосудов шеи с преобладанием в правой подключичной ямке лежащих на спине здоровых людей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 5. С. 39–41.
10. Стулин И.Д., Карлов В.А., Скорунский И.А. Особенности изучения венозной церебральной дисциркуляции в норме и патологии. Современные минимально-инвазивные технологии (Материалы симпозиума). СПб., 2001. С. 78–80.
11. Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. М.: МИА, 2017.
12. Исайкин А.И., Горбачева Ф.Е. Состояние внутримозговой (артериальной и венозной) каротидной гемодинамики у больных с тяжелой легочной патологией // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. Т. 99. № 7. С. 12–15.
13. Куц Н.В., Вознюк И.А., Одинак М.М. Особенности мозгового венозного кровотока у пациентов с различными видами патологии по данным ультразвуковой доплерографии // Современные методы диагностики и лечения сосудистой патологии головного мозга. Сборник научных трудов. СПб., 2000.
14. Белова Л.А., Машин В.В. Венозные расстройства при различных формах церебральной патологии. М., 2018.
15. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Транскраниальное дуплексное сканирование в современной клинике // Современные инвазивные и неинвазивные методы диагностики / под ред. В.А. Сандрикова, В.В. Митькова. Сборник научных трудов. М.: Аир-Арт, 2000. С. 158–162.
16. Папп М.О., Извекова А.В. Ультразвуковая доплеровская диагностика нарушений мозгового венозного кровотока при бронхообструктивном синдроме // Современные методы диагностики и лечения сосудистой патологии головного мозга. Сборник научных трудов. СПб., 2000. С. 98.
17. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время, 2003.
18. Дическул М.Л., Куликов В.П., Маслова И.В. Ультразвуковая характеристика венозного оттока по позвоночным венам // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2008. № 4. С. 33–40.
19. Манвелов Л.С., Кадыков А.В. Венозная недостаточность мозгового кровообращения // Атмосфера. 2007. № 2. С. 18–21.

Venous Dyshemias of the Extra- and Intracranial Localizations During the Exacerbation of Chronic Obstructive Lung Disease

К.А. Sargsyan, [I.D. Stulin, PhD, Prof.], A.G. Malyavin, PhD, Prof., R.S. Musin, PhD, Prof., F.A. Seleznev, PhD A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Kristina A. Sargsyan, kriny07@mail.ru

Objective – to identify changes of cerebral bloodstream among the patients with external respiratory dysfunctions during chronic obstructive lung disease (COLD) in the phase of exacerbation.

Material and methods. 60 people (male and female) were examined at age of 25–75. The first group was formed of 10 absolutely healthy people. The second group was formed of 25 patients with mild level of external respiratory dysfunctions in the stage of aggravation. The third group was formed of 25 patients with severe degree of external respiratory dysfunctions in the stage of aggravation.

Results. Dysfunctions of venous circulation of the cerebrum and extremities of varying severity have been revealed among the patients with COLD.

Conclusion. The character and severity of venous dysfunctions of the extra- and intracranial level among the patients with COLD depend on the degree of external respiratory dysfunctions.

Key words: venous dysfunctions, chronic obstructive lung disease, venous circulation, ultrasound angiography



Головокружение: новые возможности терапии

И.П. Амелина, к.м.н., Э.Ю. Соловьева, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Инна Павловна Амелина, inna.filatova03@mail.ru

Для цитирования: Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Головокружение: новые возможности терапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 38. С. 20–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-38-20-25

Симптом головокружения часто встречается в повседневной клинической практике и может значительно снижать качество жизни пациентов, особенно пожилого и старческого возраста. В большинстве случаев данное состояние обусловлено нарушением функции как периферического, так и центрального отдела вестибулярной системы. Поэтому при лечении больных следует учитывать способность одного и того же лекарственного вещества оказывать двойное действие при инициации патологического процесса. Медикаментозная терапия должна быть направлена на коррекцию патохимических нарушений в целом и нейротрансмиссивного дисбаланса в частности. Комбинированный препарат Арлеверт может рассматриваться в качестве первой линии терапии при головокружении различной этиологии.

Ключевые слова: вестибулярное головокружение, лечение головокружения, Арлеверт

Введение

Головокружение – одна из часто встречающихся жалоб в повседневной клинической практике [1]: в общей популяции – 17–32%, среди лиц старше 80 лет – до 39% [2].

Эпидемиологическую ситуацию в мире по данной патологии характеризуют повсеместная распространенность и прогнозируемое увеличение частоты головокружения, обусловленного постарением населения. В нашей стране, как и в большинстве экономически развитых стран, отмечается увеличение в составе населения абсолютной численности и доли лиц пожилого и старческого возраста. Число людей в возрасте старше 60 лет в России составляет примерно 20% общей популяции [3]. Головокружение, особенно у пожилых пациентов, на фоне частых травм в результате падения [4] значительно ухудшает качество жизни и нередко приводит к инвалидизации. Поэтому данная проблема приобретает все большую актуальность как в социальном, так и в медицинском аспекте.

Причиной головокружения является дисбаланс сенсорной информации, поступающей от основных афферентных систем, обеспечивающих пространственную ориентацию, – вестибулярной, зрительной и проприоцептивной. Значение также имеют нарушения центральной обработки информации и эфферентного звена двигательного акта. Стимуляция этих

систем возможна как в норме (например, при вращении на карусели, полете на самолете, «морской», «космической» болезни и т.д. (физиологическое головокружение)), так и при патологии (головокружение может быть симптомом различных заболеваний (патологическое головокружение)). Чувство равновесия в нормальных условиях не обладает такой специфичностью, как, например, зрение, слух или обоняние, и, как правило, находится на подсознательном уровне. Именно этим объясняется неопределенное описание жалоб больных при развитии симптома неустойчивости, что и определяет трудности его диагностики.

Учитывая изложенное, состояния, которые пациент мог бы описать как головокружение, подразделяются на четыре категории [5]:

- 1) вестибулярное (системное головокружение). Вертиго (истинное головокружение) обусловлено нарушениями собственно в вестибулярном аппарате. Оно проявляется иллюзией движения собственного тела (ощущение собственного движения) или окружающих предметов (ощущение наружного движения), которое обычно сопровождается вегетативными симптомами (тошнотой, рвотой, повышенным потоотделением), нарушением равновесия и нистагмом;
- 2) невестибулярное (несистемное головокружение):
✓ нарушение равновесия или координации характеризуется неустойчивостью, шаткой походкой. Воз-



- никает вследствие поражения различных отделов нервной системы, обеспечивающих пространственную координацию. Характеризуется появлением (или усилением) головокружения в положении стоя или при ходьбе и его исчезновением (или ослаблением) в положении сидя или лежа;
- ✓ обморок и предобморочное состояние (липотимия). Этими терминами обозначают временную потерю сознания или ощущение приближающейся потери сознания. Непосредственная причина обморока – падение мозгового кровотока ниже уровня, необходимого для обеспечения мозга глюкозой и кислородом. Обморок и предобморочные состояния развиваются на фоне артериальной гипотонии, заболеваний сердца или вследствие вегетативных реакций [5]. Предобморочное состояние характеризуется как ощущение дурноты, потемнения в глазах, «проваливания»;
 - ✓ неопределенные ощущения (психогения или дурнота, «туман в голове», «мне плохо») часто описываются как головокружение при эмоциональных расстройствах, таких как гипервентиляционный синдром, ипохондрический или истерический невроз, депрессия [5].

Как уже отмечалось, вестибулярное головокружение (истинное головокружение, вертиго) обусловлено непосредственным поражением вестибулярной системы. В целом на долю вестибулярных расстройств приходится 48% жалоб на головокружение у пожилых людей [6]. Вестибулярная система является частью мультисенсорной и сенсомоторной сети пространственной ориентации и контроля равновесия. В основе этой очень сложной нервной организации лежит широкий спектр нейротрансмиттеров, среди которых важную роль играют глутамат, ацетилхолин и глицин, дополнительно модулируемые гистамином, адреналином и норадреналином. По сути, эта система, состоящая из множества компонентов, разделена на периферическую и центральную части [7]. Периферическая часть вестибулярного аппарата включает в себя лабиринт внутреннего уха (полукружные каналы, отолитовый аппарат и вестибулярные сенсорные клетки) и вестибулярную часть восьмой пары черепных нервов. Некоторые из наиболее распространенных синдромов головокружения – следствие ряда четко определенных периферических вестибулярных расстройств, таких как доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), вестибулярный нейронит, билатеральная вестибулопатия или болезнь Меньера, лабиринтит, перилимфатическая фистула, для лечения которых разработаны конкретные фармакологические и нефармакологические методы [8].

Признаки периферического головокружения:

- ✓ внезапное интенсивное начало (часто преходящее, имеет четко вращательный характер);
- ✓ головокружение усиливается под воздействием внешних факторов (свет, звук, громкая речь, движение и мелькание предметов, движение глаз и др.);

- ✓ вегетативные нарушения (тошнота, рвота, побледнение, потливость);
- ✓ слуховые симптомы (снижение слуха, шум в ушах);
- ✓ очаговая неврологическая симптоматика отсутствует;
- ✓ односторонний спонтанный нистагм;
- ✓ нистагм направлен в сторону, противоположную поражению, и усиливается при взгляде в эту сторону;
- ✓ фиксация взора часто несколько уменьшает нистагм и головокружение;
- ✓ в положении стоя больные отклоняются и падают преимущественно в сторону пораженного уха;
- ✓ другие неврологические нарушения не характерны [9].

Центральная часть вестибулярной системы состоит из вестибулярных ядер, глазодвигательных ядер, трактов вестибулоокулярного рефлекса, мозжечка, ретикулярной формации ствола мозга. Наиболее часто причиной центрального вестибулярного головокружения становятся инсульт в вертебрально-базиллярной системе, мигрень, эпилепсия, рассеянный склероз и опухоли головного мозга.

Признаки центрального головокружения:

- ✓ постепенное начало (за исключением инсульта);
- ✓ головокружение менее интенсивное, но постоянное;
- ✓ вегетативные нарушения (тошнота, рвота) нередко отсутствуют;
- ✓ крайне редко отмечаются снижение слуха, шум в ушах;
- ✓ выявляются другие неврологические нарушения (двоение, расстройство глотания, мозжечковая атаксия, слабость в конечностях или нарушение чувствительности);
- ✓ направление падения вариабельно (чаще в сторону очага в головном мозге);
- ✓ двусторонний спонтанный нистагм;
- ✓ нистагм продолжительный, резкий, более выражен в сторону очага и усиливается при взгляде в эту сторону, фиксация взора обычно не уменьшает нистагм и головокружение [9].

На практике не всегда удается установить точную причину развития головокружения и подобрать специфическое лечение, главным образом из-за разнообразия сообщаемых пациентами симптомов, широкого спектра лежащих в основе расстройств нарушений или отсутствия подходящего диагностического оборудования. Это затрудняет оказание как первичной, так и вторичной медицинской помощи. Как показали результаты международного наблюдательного исследования с участием 4294 пациентов с вестибулярным головокружением, жалобы большинства из них не могли быть отнесены к конкретному заболеванию (например, ДППГ, болезнь Меньера), а классифицировались как системное головокружение иного или неизвестного генеза [10]. Большинство случаев головокружения являются следствием комбинированного нарушения функций как периферического, так и центрального вес-



тибулярного аппарата, поскольку патология одного из них неизбежно влияет на другой. Так, периферическое головокружение всегда имеет и центральный компонент, поскольку нарушение функции одного периферического вестибулярного органа приводит к «сенсорному несоответствию» в расположенных выше центрах регуляции равновесия [7]. Кроме того, сопутствующая патология, особенно у пожилых пациентов, может приводить к развитию сенсорного конфликта, влияя на центральное и периферическое звено вестибулярного аппарата одновременно [11]. В частности, цереброваскулярные заболевания, а также системные заболевания (сахарный диабет, ревматоидный артрит) способны вызывать дисфункцию лабиринта внутреннего уха и центральных структур головного мозга [7].

Таким образом, в силу сложного строения вестибулярной системы развитие симптома головокружения может быть многофакторным. Задача врача амбулаторного звена – устранить (если возможно) основное заболевание, ставшее причиной головокружения, а также назначить симптоматическую терапию с целью снижения выраженности патологического состояния и предотвращения развития осложнений, обычно в виде аффективных нарушений тревожно-фобического и депрессивного регистра.

Лечение

Общие принципы лечения головокружения предусматривают применение нелекарственных методов (адаптационная терапия, физио- и психотерапия), лекарственных средств и хирургическое вмеша-

тельство (при объемных процессах VIII пары черепно-мозговых нервов, задней черепной ямки). Для медикаментозной коррекции применяются препараты различных фармакологических групп, в том числе антигистаминные (дименгидринат, бетагистин), антихолинергические (скополамин), определенные блокаторы кальциевых каналов (циннаризин, флунаризин), нейролептики и другие психотерапевтические средства (дикалия хлоразепат, диазепам, фенобарбитал), гомеопатические смеси (Вертигохель), глюкокортикостероиды и вазоактивные вещества (цикландлат, пентоксифиллин, экстракты гинкго билоба) [12]. Наиболее часто назначаемые в клинической практике лекарственные средства при симптомах головокружения представлены в таблице [13].

Бетагистин

Предположительно одним из наиболее применяемых в мире препаратов против головокружения является бетагистин, обычно назначаемый в форме бетагистина дигидрохлорида (Серк®, Бетасерк®) в дозе 16 мг три раза в день. Он является аналогом гистамина, действует как слабый агонист H₁-рецепторов и мощный антагонист H₃-рецепторов, хотя точный механизм его действия на вестибулярную систему до конца не изучен. Бетагистин разрешен к применению и широко используется при болезни Меньера и периферическом вестибулярном головокружении, обусловленном меньероподобным симптомокомплексом, который может включать основные симптомы головокружения (часто связанные с тош-

Наиболее часто назначаемые в клинической практике лекарственные средства при симптомах головокружения

Препарат	Механизм действия	Суточная доза	Показание к применению	Побочные эффекты
Бетагистин	Оригинальный антагонист серотониновых 5-HT ₃ -рецепторов вестибулярных ядер	48 мг	Головокружение	Седация, желудочно-кишечные расстройства, экстрапирамидные расстройства
Дименгидринат	H ₁ -антигистаминное средство с антихолинергическими свойствами	150–450 мг (однократные дозы от 50 до 120 мг)	Центральное вестибулярное головокружение	Седация, сухость во рту, головокружение, желудочно-кишечные расстройства
Циннаризин	Селективный блокатор кальциевых каналов	15–225 мг	Периферическое вестибулярное головокружение	Седация, увеличение веса, экстрапирамидные расстройства
Циннаризин/ дименгидринат	Блокатор кальциевых каналов/антигистаминное средство с антихолинергическими свойствами	20/40 мг	Периферическое и центральное головокружение	Сонливость, экстрапирамидные расстройства
Прохлорперазин	Сильный нейролептик, действует как D2-блокатор в триггерной зоне хеморецепторов и оказывает антихолинергическое действие	10–15 мг	Острый приступ выраженного головокружения	Сонливость, головокружение, сухость во рту
Диазепам	Супрессивное действие на центральную нервную систему, в том числе активность вестибулярного нерва и вестибулярных ядер	5 мг/6–8 часов	Головокружение и беспокойство	Сонливость, головокружение, угнетение дыхания



нотой и/или рвотой), шума в ушах и потери слуха. Врачи первичного звена часто назначают бетагистин в случае неопределенной симптоматики и этиологии заболевания [10]. В многочисленных клинических исследованиях показана высокая эффективность и переносимость бетагистина при головокружении, связанном с различными вестибулярными расстройствами [14]. Сегодня этот препарат рассматривается как средство фармакологической терапии первой линии для симптоматического лечения периферического головокружения.

Дименгидринат

Дименгидринат, 2-бензгидрилокси-N, N-диметил-этиламин-8-хлоро-3,7-дигидро-1,3-диметил-1Н-пури-2,6-дион, соль дифенгидрамина, представляет собой антигистаминный препарат с антихолинергическими (антимускариновыми) свойствами. Он устраняет головокружение и проявляет противорвотное, противотошнотное, седативное, умеренное противоаллергическое действие. Блокирует гистаминовые H_1 -рецепторы и М-холинорецепторы центральной нервной системы (ЦНС), тем самым действуя преимущественно на центральный вестибулярный аппарат [15]. Угнетает также гиперстимулированную функцию лабиринта. Действие проявляется через 20–30 минут после приема и сохраняется в течение 4–6 часов.

Циннаризин

Циннаризин, транс-1-бензгидрил-4-циннамилпиперазин, – производное пиперазина действует как антагонист кальция [16]. Относится к группе средств, улучшающих мозговое кровообращение. Препарат обладает сосудорасширяющим эффектом, не оказывая существенного влияния на артериальное давление, улучшает мозговое, периферическое и коронарное кровообращение; уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата. Ингибирующее действие циннаризина на возбудимость вестибулярного аппарата было подтверждено еще в 1960 г. Влияя на гладкую мускулатуру сосудов, циннаризин оказывает сосудорасширяющее действие, особенно в отношении сосудов головного мозга. Эффективен у пациентов с латентной недостаточностью мозгового кровообращения, начальным атеросклерозом и микроангиопатией с постинсультными очаговыми симптомами. Кроме того, препарат оказывает расслабляющее действие на гладкие мышцы стенки кровеносных сосудов, подавляя приток кальция через кальциевые каналы и одновременно снижая периферическое сосудистое сопротивление вследствие вазодилатации. Однако циннаризин отличается от большинства антагонистов кальция тем, что вызывает увеличение перфузии головного мозга и улиточного аппарата, при этом почти не влияя на артериальное давление [17]. Данный препарат не вызывает аллергических реакций, патологических изменений в функции почек, печени и гемопоэзе, а также эмбриотоксического и тератогенного эффектов.

Прохлорперазин

Прохлорперазин – препарат, обладающий антихолинергическим и дофаминергическим свойствами. Используется коротким курсом для купирования острого приступа выраженного головокружения, а также связанных с ним вегетативных реакций [13].

Бензодиазепины

Бензодиазепины относятся к вестибулярным супрессивным средствам, действуя через ГАМКергическую систему. ГАМК – нейромедиатор, угнетающий вестибулярную функцию. Бензодиазепины активируют действие ГАМК в ЦНС, тем самым уменьшая выраженность головокружения, тревоги и панического расстройства.

Комбинированные препараты

Сегодня взор практикующего врача обращен на комбинированные препараты. Так, при подборе медикаментозной терапии следует учитывать способность одного и того же лекарственного вещества оказывать двойное действие при инициации патологического процесса. В условиях полипрагмазии, когда пациенты вынуждены принимать одновременно несколько разных препаратов, приоритет отдается лекарственным средствам комплексного действия.

Проблему выбора и использования лекарственных средств следует решать прежде всего с позиций осмысления результатов научных исследований. Представляют интерес данные в отношении комбинированного препарата, содержащего 20 мг циннаризина и 40 мг дименгидрината (Арлеверт®, Hennig Arzneimittel), применяемого при головокружении различного генеза. В клинической практике его широко применяют в Германии с 1982 г. Недавно препарат был зарегистрирован и в России.

Циннаризин снижает выраженность головокружения, воздействуя прежде всего на периферическую вестибулярную систему за счет ингибирования в вестибулярных волосковых клетках входящего тока кальция и тем самым регулируя в них афферентную передачу вестибулярных сигналов. Эффективность циннаризина при головокружении у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями связывают с усилением кровотока в вестибулярных ядрах, что в свою очередь приводит к повышению реактивности полисинаптических нейронов. Эффективность антигистаминного препарата дименгидрината в отношении головокружения и тошноты обусловлена ингибированием функций гистаминового и холинергического рецепторов в вестибулярных ядрах продолговатого мозга и рвотном центре. Оба активных компонента синергически дополняют друг друга [18]. Эффективность и безопасность комбинированного препарата циннаризина и дименгидрината продемонстрированы в нескольких плацебоконтролируемых и/или сравнительных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с участием пациентов с различными типами головокружения [18, 19], а также в метаанализе пяти отдельных РКИ [20]. Так,



в исследовании A.W. Scholtz и соавт. [21] применение комбинации циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг у 1275 пациентов (средний возраст – 61,2 года) способствовало уменьшению выраженности симптомов головокружения на 61% в течение всего периода наблюдения (шесть недель). Сопутствующие симптомы, такие как тошнота, рвота и шум в ушах, также заметно снизились на 84, 85 и 51% соответственно. Общую эффективность препарата оценили как очень высокую или значительно улучшающую 95% пациентов. Только 47 (3,7%) пациентов сообщили о незначительных побочных реакциях лекарственного средства.

В ряде рандомизированных двойных слепых клинических исследований с участием пациентов с различными типами головокружения показано благоприятное соотношение пользы и риска при использовании комбинации циннаризина и дименгидрината по сравнению с некоторыми монопрепаратами [22]. Доза каждого компонента препарата подбиралась так, чтобы обеспечить терапевтическую пользу с минимальными нежелательными эффектами. В исследовании J. Pytel и соавт. [23] дополнительно сравнивали эффективность и переносимость комбинированного лекарственного средства и отдельно его компонентов в дозах, обычно используемых в монорежиме (циннаризин – 50 мг, дименгидринат – 100 мг). В обширной выборке пациентов с головокружением различной этиологии низкодозовый комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг был значительно эффективнее, чем его компоненты в высоких дозах.

Наконец, в исследовании A.W. Scholtz и соавт. [24] было наглядно продемонстрировано преимущество комбинации дименгидрината/циннаризина перед бетагистином в уменьшении выраженности проявления головокружения как после четвертой, так и после первой недели терапии. В целом более высокая эффективность комбинированного препарата по сравнению с бетагистином объясняется более широким спектром активности: циннаризин и дименгидринат действуют на разные части вестибулярной системы и синергически дополняют друг друга. Структурный аналог гистамина – бетагистин действует преимущественно на периферическом уровне вестибулярного аппарата. Поэтому комбинированный препарат, содержащий 20 мг циннари-

зина и 40 мг дименгидрината, не только не уступает бетагистину, но и превосходит его в лечении периферического вестибулярного головокружения различного генеза.

Полученные данные в значительной степени согласуются с результатами ранее проведенных рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследований, подтверждающими, что комбинированный препарат значительно эффективнее бетагистина у пациентов с отогенным головокружением [22], головокружением, вызванным вертебробазилярной недостаточностью, острыми вестибулярными расстройствами или вестибулярным нейронитом, и не менее эффективен, чем бетагистин, у пациентов с болезнью Меньера соответственно [19].

Заключение

В последние годы достигнут определенный прогресс в создании алгоритмов и стандартов терапии многих состояний, сопровождающихся головокружением. Современные возможности лечения головокружения различного генеза складываются из постепенно расширяющегося арсенала лекарственных средств патогенетического и симптоматического действия. Целесообразность комбинированной терапии вестибулярных нарушений обусловлена разными точками приложения фармакологической активности ее компонентов в цепи патогенетических процессов. У пожилых пациентов такая терапия особенно оправдана, поскольку направлена на предотвращение развития полипрагмазии.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о высокой эффективности препарата Арлеверт® с двойным механизмом действия. Рекомендуемый курс – одна таблетка три раза в сутки, обычно 6–8 недель. Комбинация циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг, обеспечивающая быстрое уменьшение выраженности симптомов заболевания, может рассматриваться в качестве первой линии терапии при головокружении различной этиологии. В условиях первичной и вторичной медицинской помощи, когда точная диагностика и специфическая медикаментозная коррекция вестибулярных расстройств не представляются возможными, применение данного препарата обоснованно. *

Литература

1. *Walther L.E.* Current diagnostic procedures for diagnosing vertigo and dizziness // *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2017. Vol. 16.
2. *Corrales C.E., Bhattacharyya N.* Dizziness and death: an imbalance in mortality // *Laryngoscope.* 2016. Vol. 126. № 9. P. 2134–2136.
3. *Savva G.M., Stephan B.C., Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group.* Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review // *Stroke.* 2010. Vol. 41. № 1. P. e41–e46.
4. *Mira E.* Improving the quality of life in patients with vestibular disorders: the role of medical treatments and physical rehabilitation // *Int. J. Clin. Pract.* 2008. Vol. 62. № 1. P. 109–114.
5. *Веселаго О.В.* Головокружение. М.: Триада-Фарм, 2001. С. 4.



6. Casani A.P., Gufoni M., Capobianco S. Current insights into treating vertigo in older adults // *Drugs Aging*. 2021. Vol. 38. № 8. P. 655–670.
7. Brandt T. Vertigo – its multisensory syndromes. 2nd ed. London, UK: Springer Verlag, 1999. P. 3–5.
8. Strupp M., Brandt T. Peripheral vestibular disorders // *Curr. Opin. Neurol.* 2013. Vol. 26. № 1. P. 81–89.
9. Маркин С.П., Маркина В.А.. Головокружение: стратегия преодоления // *Журнал неврологии им. Б.М. Маньковського*. 2016. Т. 4. № 2. С. 35–40.
10. Agus S., Benecke H., Thum C., Strupp M. Clinical and demographic features of vertigo: findings from the REVERT registry // *Front. Neurol.* 2013. Vol. 4. № 48.
11. Froehling D.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Beatty C.W. The rational clinical examination. Does this dizzy patient have a serious form of vertigo? // *JAMA*. 1994. Vol. 271. № 5. P. 385–388.
12. Sweetman S.C. Martindale: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press, 2011 // www.medicinescomplete.com/
13. Swain S.K. Pharmacotherapy for vertigo: a current perspective // *Int. J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2020. Vol. 6. № 7. P. 1400–1406.
14. Murdin L., Hussain K., Schilder A.G.M. Betahistine for symptoms of vertigo // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 6. CD010696.
15. Jaju B., Wang S.C. Effects of diphenhydramine and dimenhydrinate on vestibular neuronal activity of cat: a search for their antimotion sickness action // *J. Pharmacol. Exptl.* 1971. Vol. 176. № 3. P. 718–724.
16. Haess N.G. Cinnarizine: comprehensive profile // *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* 2015. Vol. 40. P. 1–41.
17. Godfraind T., Towse G., van Nueten J.M. Cinnarizine – a selective calcium entry blocker // *Drugs Today*. 1982. Vol. 18. P. 27–42.
18. Kessler L., Bognar-Steinberg I., Baumann W., Skurczynski W. Treatment of vestibular vertigo: comparison of a fixed combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg with the 2.5 – fold higher dosed active drugs in monotherapy. A prospective, randomized, reference-controlled, two-center, double-blind study // *Arch. Sensol. Neurotol. Sci. Pract.* 2012. Vol. 7. P. 1–13.
19. Novotný M., Bognar-Steinberg I., Baumann W. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Menière's disease: post hoc non-inferiority analysis of a prospective, randomized, double-blind study // neurotology.org/archives/649.
20. Schremmer D., Bognar-Steinberg I., Baumann W., Pytel J. Efficacy and tolerability of a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate in treatment of vertigo: analysis of data from five randomized, double-blind clinical studies // *Clin. Drug Invest.* 1999. Vol. 18. № 5. P. 355–368.
21. Scholtz A.W., Ilgner J., Loader B. et al. Cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo in medical practice // *Wien Klin Wochenschr.* 2016. Vol. 128. № 9–10. P. 341–347.
22. Cirek Z., Schwarz M., Baumann W., Novotny M. Efficacy and tolerability of a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine in the treatment of otogenic vertigo: a double-blind, randomised clinical study // *Clin. Drug Invest.* 2005. Vol. 25. № 6. P. 377–389.
23. Pytel J., Nagy G., Toth A. et al. Efficacy and tolerability of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo: a 4-week, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group, outpatient study // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. № 1. P. 84–98.
24. Scholtz A.W., Hahn A., Stefflova B. et al. Efficacy and safety of a fixed combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg vs betahistine dihydrochloride 16 mg in patients with peripheral vestibular vertigo: a prospective, multinational, multicenter, double-blind, randomized, non-inferiority clinical trial // *Clin. Drug Invest.* 2019. Vol. 39. № 11. P. 1045–1056.

Vertigo: New Possibilities of Therapy

I.P. Amelina, PhD, E.Yu. Solovyova, PhD, Prof.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Inna P. Amelina, inna.filatova03@mail.ru

The symptom of dizziness is often met in everyday clinical practice and can significantly decrease the quality patients' life, especially the elderly and senile. In most cases, this condition is caused by a violation of the function of both the peripheral and central parts of the vestibular system. Therefore, when treating patients, it is necessary to take into account the ability of the same medicinal substance to have a double effect when initiating the pathological process. Drug therapy should be aimed at correction of pathochemical disorders in general and neurotransmitter imbalance in particular. The combined drug Arlevert can be considered as the first line of therapy for dizziness of various etiologies.

Key words: vestibular vertigo, treatment of vertigo, Arlevert



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Диагностика и ведение пациентов с легким когнитивным снижением

Н.Н. Коберская^{1, 2}, Э.А. Мхитарян¹

Адрес для переписки: Элен Араиковна Мхитарян, melen99@mail.ru

Для цитирования: Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Диагностика и ведение пациентов с легким когнитивным снижением // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 38. С. 26–30.
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-38-26-30

Последнее время интерес исследователей сместился с самых тяжелых форм когнитивных нарушений (деменции) к самым начальным проявлениям когнитивного дефицита. В статье изложены современные представления о классификации самых начальных форм когнитивного снижения (доумеренного когнитивного снижения), их диагностике и терапевтических подходах к ведению пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением. Проанализирована взаимосвязь эмоционально-аффективных нарушений и нарушений сна с развитием раннего когнитивного дефицита, а также возможность применения препарата Ноофен у пациентов с ранним когнитивным снижением.

Ключевые слова: когнитивное снижение, доумеренное когнитивное снижение, субъективное когнитивное снижение, легкое когнитивное снижение, ноотропы, Ноофен

В настоящее время проблема когнитивных нарушений, особенно у пациентов пожилого возраста, признается одной из наиболее актуальных и значимых. Диагностика развивающихся когнитивных нарушений особенно важна на самых ранних стадиях, когда соответствующие мероприятия способны сделать когнитивный дефицит обратимым. Первоначально додементные когнитивные нарушения связывали исключительно с понятием умеренных когнитивных расстройств (УКР), предложенным R. Petersen [1]. Критерии, установленные R. Petersen, были направлены прежде всего на выявление додементных стадий болезни Альцгеймера (БА). Последующие исследования показали, что синдром УКР гетерогенен. В результате его критерии были пересмотрены и созданы новые – без жесткой привязки клинической симптоматики к мнестическим расстройствам [2, 3].

Логично предположить, что синдрому УКР предшествует стадия более легкого когнитивного снижения, являющаяся переходной от нормы к состоянию УКР, – доумеренное когнитивное снижение (ДУКС).

Последующее изучение синдрома УКР позволило выявить стадию, предшествующую УКР, – легкое когнитивное снижение (ЛКС) [4]. Это состояние, которое выражается в снижении когнитивных функций, отражается в жалобах пациента и выявляется клинически при выполнении сложных нейропсихологических тестов (показатели скрининговых шкал у пациентов остаются в пределах нормы, показатели

отдельных тестов выходят за границы нормы, но эти различия не достигают 1,5 сигмы). На этой стадии когнитивное снижение существенно не затрудняет обычную профессиональную и социальную деятельность. Нами были предложены следующие критерии ЛКС [4]:

- ✓ снижение когнитивных способностей по сравнению со средним возрастным и образовательным уровнем, которое может иметь отражение в жалобах пациента или не осознаваться субъективно;
- ✓ отсутствие изменений интегральных показателей когнитивных функций, по данным общих скрининговых шкал, например краткой шкалы оценки психического статуса;
- ✓ отсутствие каких-либо объективных нарушений или трудностей повседневного функционирования;
- ✓ при расширенном нейропсихологическом исследовании легкие изменения по ряду тестов, не выходящие за пределы различий больше чем на 1,5 сигмы (среднеквадратичного отклонения) от нормальных показателей.

С учетом данных исследований, проведенных в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, можно предположить, что ЛКС носит преимущественно нейродинамический характер: страдают такие характеристики когнитивных процессов, как скорость обработки информации, способность быстро переключаться с одного вида деятельности на другой, оперативная память [4]. Патогенез ЛКС в пожилом возрасте, вероятно, связан с естественным ослаблением внимания,



кратковременной памяти, нарушениями управляющих функций [4].

Исходя из результатов исследований, проведенных в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, выделение ЛКС вполне оправданно [4–6]. Предполагается, что на этой стадии когнитивный дефицит не затрудняет обычную профессиональную и социальную деятельность, но его можно выявить, опираясь на субъективную оценку пациента и/или результаты клинико-нейропсихологического исследования с использованием наиболее чувствительных методик.

В последнее время выделяют субъективное когнитивное снижение (СКС), предшествующее ЛКС. СКС отмечается при наличии когнитивных жалоб и отсутствии объективных признаков когнитивного снижения [4]. Это относится к пациентам, которые обеспокоены возможным развитием у них деменции и обращаются за консультацией по поводу снижения когнитивных функций, хотя при обследовании показатели когнитивного тестирования не выходят за пределы нормы. Исследователи описывали СКС как возможный этап, предшествующий этапу легких, умеренных когнитивных нарушений и деменции. При изучении заболеваний, сопровождающихся развитием деменции, возникает закономерный вопрос: какие симптомы считаются начальными и как их можно выявить и оценить? В этом смысле СКС рассматриваются в континууме деменции. В зарубежной литературе доумеренные когнитивные расстройства принято обозначать как *pre-mild cognitive impairment* [7] или субъективное когнитивное снижение (*subjective cognitive decline*), под которым понимается любое доумеренное когнитивное снижение [8–14]. Речь идет о пациентах, которые обращаются за консультацией по поводу снижения когнитивных функций, но при обследовании показатели когнитивного тестирования не выходят за пределы нормального диапазона.

В ряде зарубежных работ также выделяются группы пациентов с предумеренным когнитивным снижением, когда клинически значимое снижение показателей нейропсихологического исследования не достигает уровня УКР. Это состояние обозначается как *subtle cognitive decline* [10–14]. В зарубежной литературе также принято обозначать все доумеренные когнитивные расстройства как субъективное когнитивное снижение (СКС) (*subjective cognitive decline*) [10–14]. Критерием разделения УКР и СКС предлагается считать снижение показателей нейропсихологических тестов более чем на 1,5 сигмы по сравнению с нормальными возрастными, гендерными, образовательными характеристиками [2–4, 6, 14].

Наше представление доумеренного когнитивного снижения отличается от западного. Когнитивное снижение, не достигающее степени УКР, западные исследователи обозначают как «предумеренное» когнитивное снижение (*pre-mild cognitive impairment*) [14, 15]. На наш взгляд, более точным является термин «доумеренное когнитивное снижение», поскольку термин «предумеренное» подразумевает, что данное нарушение обязательно разовьется в следующую стадию УКР, а затем и стадию деменции. Многочисленные же иссле-

дования показывают, что подобное развитие необязательно [6, 8, 10, 12].

На наш взгляд, ДУКС следует разделять на субъективное когнитивное снижение, при котором при наличии жалоб пациентов на ухудшение памяти или других когнитивных функций нейропсихологическое исследование не выявляет отклонений от среднестатистической нормы, и легкое когнитивное снижение, характеризующееся небольшим (менее 1–1,5 сигмы) снижением нескольких показателей при расширенном нейропсихологическом исследовании [3–7].

Некоторые исследователи считают ДУКС стадией доклинической БА, однако термин «доклиническая БА» ограничивается только БА, тогда как понятие ДУКС не ограничивается конкретной этиологией.

В 2012 г. международная рабочая группа представила концептуальные критерии доклинического этапа БА, основанные на различных комбинациях маркеров амилоидоза и нейродегенерации [11]. Был сделан вывод, что субъективные когнитивные симптомы могут служить чувствительным индикатором дальнейшего снижения когнитивных функций на доклинической стадии при наличии аномальных показателей биомаркеров [11, 13]. При обсуждении начальных форм когнитивного снижения особое значение придается различным факторам риска, вызывающим этот когнитивный дефицит или способствующим его нарастанию. ДУКС имеют гетерогенное происхождение и могут развиваться по различным направлениям, в частности прогрессировать вплоть до развития деменции либо оставаться стабильными или колебаться. Одновременно ДУКС способны отражать индивидуальный процесс старения, а также могут быть обусловлены иными факторами, например соматическими или эмоционально-аффективными расстройствами. Они могут отражать характерологические черты пациентов, связанные с отрицательной самооценкой и тревожными нарушениями. Эта сложная гетерогенность затрудняет интерпретацию ДУКС. В крупном американском популяционном исследовании ассоциация между депрессивной симптоматикой, чувством тревоги и ДУКС была сходной в разных возрастных группах взрослых людей [15].

В датском исследовании у молодых пациентов (< 65 лет) с аффективным расстройством субъективные когнитивные симптомы были более выражены по сравнению с другими группами пациентов с нарушениями памяти (деменция, УКР, группа нормы с отсутствием когнитивных нарушений) [16].

ДУКС часто ассоциируется с легкими симптомами депрессии или тревоги [17], но, возможно, эти симптомы не следует преждевременно рассматривать как причину ДУКС, поскольку они могут сочетаться с ДУКС вследствие общей основной причины или являться результатом развития ДУКС.

Активно обсуждается связь когнитивного снижения с нарушением сна в пожилом возрасте. Пожилой возраст связан со сложными изменениями режима сна и повышением риска снижения когнитивных функций. У пожилых людей чаще отмечаются более короткое время сна, более короткая фаза быстрого движе-



ния глаз, более длительная относительная латентность сна с увеличением доли более легких стадий сна и сокращением более глубокого сна на стадиях [18]. Изменения циркадных ритмов также приводят к более раннему засыпанию и нарушению продолжительности сна [19]. Чрезмерная дневная сонливость также увеличивается с возрастом, особенно при склонности к засыпанию в дневное время [20]. Выявляются существенные индивидуальные различия в характеристиках сна, связанных со старением, и в степени когнитивного снижения, обусловленного возрастом.

Лонгитудинальные эпидемиологические исследования сна и когнитивного снижения, связанного с возрастом, сравнительно немногочисленны [21].

Недавний обзор [22], включающий как поперечные, так и продольные исследования, показал, что именно продолжительность сна и чрезмерная дневная сонливость, в том числе более продолжительный дневной сон, наиболее устойчиво ассоциируются с когнитивным снижением [23, 24].

Напротив, крупное перекрестное исследование продемонстрировало, что дневной сон длительностью более 60 минут связан со значительно более высокой оценкой по краткой шкале психического статуса (MMSE) [25].

Несколько исследований показали, что более низкое качество сна, о котором сообщают сами пациенты, также связано с ухудшением когнитивных функций [26].

Правильная идентификация и нейропсихологическая оценка ДУКС являются важной частью клинического подхода при ведении пациентов в медицинской практике. Несмотря на создание многочисленных оценочных шкал для измерения ДУКС, их клиническая типология и прогностическая значимость фактически не разработаны. Высокая степень клинического опыта доктора до сих пор имеет решающее значение как для выявления, так и для определения подходов к лечению и профилактике нарастания когнитивного дефицита. Патогенез ДУКС также не вполне ясен. Предположительно нарушения представляют собой результат сложного взаимодействия психологических, социальных и биологических факторов.

Оптимальным подходом к коррекции ДУКС признается сочетание немедикаментозных методов и различных фармакологических стратегий (в отношении коррекции факторов риска). Нефармакологические вмешательства как основной метод лечения ДУКС подробно обсуждаются в литературе, однако исследователи признают низкое качество подтверждающих доказательств в пользу того или иного терапевтического подхода [27, 28].

В настоящее время фокус научных и клинических исследований смещается в сторону раннего выявления лиц с когнитивными жалобами, которые, возможно, находятся на доклинической стадии заболевания, и проведения профилактических мероприятий для предотвращения развития выраженной клинической симптоматики [29].

Фармакологические методы лечения актуальны для лиц с уже выраженным снижением когнитивных способностей, включая УКР и БА.

Популяционные исследования с участием лиц с зарегистрированными когнитивными нарушениями показали неоднозначные данные об эффективности лекарственных средств в улучшении когнитивных функций [30]. Кроме того, существующие препараты часто вызывают значительные побочные эффекты, а в некоторых случаях противопоказаны лицам с определенными сопутствующими заболеваниями.

В данном аспекте весьма перспективным представляется препарат Ноофен (гидрохлорид бета-фенил-гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)), изначально применявшийся в клинической практике как анксиолитик. Известно, что этот препарат связывается в головном мозге с ГАМК_B-рецепторами, активируя их и стимулируя ГАМКергическую медиацию. ГАМКергическая система принимает участие в регуляции всех важнейших функций организма посредством связи (анатомической и функциональной) с другими нейромедиаторами. ГАМК является мозговым метаболитом, то есть веществом, которое используется структурами центральной нервной системы (ЦНС) для обеспечения метаболизма и поддержания эффективной работы клеток головного мозга. Лечебные эффекты Ноофена могут определяться именно данным взаимодействием [31]. Через ГАМК опосредован такой важный компонент действия Ноофена, как активация синтеза ацетилхолина, регулируемая в том числе через ГАМКергические интернейроны [32]. Доказана роль холинергической системы мозга как ведущего звена реализации когнитивных функций и различных видов памяти. Данный механизм имеет большое значение при коррекции когнитивных нарушений. Этим можно объяснить и ноотропный эффект Ноофена, зафиксированный в ряде исследований [33, 34]. В частности, известно взаимодействие между ГАМК- и дофаминергическими нейромедиаторными системами в лимбической системе [33], чем может объясняться свойство Ноофена направленно стимулировать дофаминергические процессы в ЦНС.

Кроме того, дофаминовые D₂-рецепторы, через которые реализуются эффекты Ноофена, задействованы в регуляции когнитивной сферы, а агонисты D₂-рецепторов рассматриваются как перспективные соединения с ноотропным действием [33], что расширяет возможности Ноофена как когнитивного активатора. Это представляется особенно важным, поскольку значительное снижение концентрации дофамина в ЦНС при старении и нарушение дофаминергической медиации – одни из основных факторов старения мозга в целом и развития таких форм возраст-зависимой патологии, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и другие когнитивные нарушения [35].

Вместе с тем показано, что Ноофен не оказывает психостимулирующего эффекта (усиление тревоги, немотивированного возбуждения, нарушения сна) [31, 33], что часто демонстрируют другие ноотропные средства, в частности пирацетам. Данное обстоятельство следует учитывать при ведении пациентов пожилого возраста. Транквилизирующее действие Ноофена заключается в уменьшении ощущения напряжения и тревоги [31]. Препарат не оказывает снотворного действия, но уско-



ряет процесс засыпания и несколько удлиняет сон, не нарушая его структуры [36], что может быть использовано у пациентов с возрастными нарушениями сна. Исследование О.В. Воробьевой и соавт. показало, что дополнительное включение в схему терапии Ноофена приводит к значимому улучшению качества сна без утренней седации. Пациенты отмечают нарастание чувства бодрости после сна (высокий балл по субшкалам «легкость пробуждения» и «целостность поведения после пробуждения»). В отличие от большинства препаратов гипнотического действия Ноофен не оказывает негативного эффекта на функцию равновесия и координацию движений после пробуждения [37]. В отличие от барбитуратов и бензодиазепинов, действующих на ГАМК_A-рецепторы, Ноофен является агонистом ГАМК_B-рецепторов и не вызывает привыкания и лекарственной зависимости [36]. Таким образом, важнейшим преимуществом препарата Ноофен является сочетание нескольких клеточных эффектов (нейрометаболического, антигипоксического, антиоксидантного) и системного действия (нейромодулирующего, психоэнергизирующего), что способствует

улучшению подкорково-корковых взаимосвязей, повышению функциональной активности коры больших полушарий и активизации мозгового кровотока [38]. По данным различных исследований, Ноофен значительно повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает ощущение напряжения и страха, эмоциональную лабильность, то есть эффективно воздействует на те клинические проявления, которые наиболее тяжело переносятся пациентами [35–38]. Основное ноотропное действие препарата основано на антигипоксическом действии, повышении энергетических ресурсов, активации метаболических процессов, улучшении функциональных особенностей нейронов [38]. Средний курс терапии Ноофеном составляет два месяца. Препарат хорошо переносится пациентами, не вызывает существенных побочных эффектов при комбинации с антигипертензивными, антитромбоцитарными средствами и статинами, которые используются с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, что делает целесообразным его включение в медикаментозную терапию ранних форм когнитивного снижения, особенно у пациентов пожилого возраста. *

Литература

1. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // J. Intern. Med. 2004. Vol. 256. № 3. P. 183–194.
2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте – диагностика и лечение // РМЖ. 2004. № 10. С. 573–576.
3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. № 11. Приложение 1. С. 4–12.
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Коберская Н.Н. и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства // Неврологический журнал. 2017. № 4. С. 198–204.
5. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В. и др. Влияние возрастного фактора на «доумеренное» когнитивное снижение // Российский неврологический журнал. 2019. Т. 24. № 5. С. 32–37.
6. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В. и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте // Неврологический журнал. 2018. Т. 23. № 6. С. 309–315.
7. Reisberg B., Pritchard L., Mosconi L. et al. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. 2008. Vol. 4. № 1. Suppl. 1. P. S98–S108.
8. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В. и др. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных, сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение // Неврологический журнал. 2018. Т. 23. № 4. С. 184–190.
9. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврологический журнал. 2006. № 11. Приложение 1. С. 57–63.
10. Eckerström M., Skoogh J., Rolstad S. et al. Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire (SASCI-Q) – a research tool discriminating between subjectively cognitively impaired patients and healthy controls // Int. Psychogeriatr. 2013. Vol. 25. № 3. P. 420–430.
11. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M. et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. 2014. Vol. 10. № 6. P. 844–852.
12. Mendonça M.D., Alves L., Bugalho P. From subjective cognitive complaints to dementia: who is at risk? A systematic review // Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement. 2016. Vol. 31. № 2. P. 105–114.
13. Gifford K.A., Liu D., Lu Z. et al. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults // Alzheimers Dement. 2014. Vol. 10. № 3. P. 319–327.
14. Kaup A.R., Nettiksimmons J., LeBlanc E.S. et al. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women // Neurology. 2015. Vol. 85. № 21. P. 1852–1858.
15. Lehrner J., Moser D., Klug S. et al. Subjective memory complaints, depressive symptoms and cognition in patients attending a memory outpatient clinic // Int. Psychogeriatr. 2014. Vol. 26. № 3. P. 463–473.
16. Salem L.C., Vogel A., Ebstrup J. et al. Subjective cognitive complaints included in diagnostic evaluation of dementia helps accurate diagnosis in a mixed memory clinic cohort // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2015. Vol. 30. № 12. P. 1177–1185.
17. Hill N.L., Mogle J., Wion R. et al. Subjective cognitive impairment and affective symptoms: a systematic review // Gerontologist. 2016. Vol. 56. № 6. P. e109–127.



18. Ohayon M.M., Carskadon M.A., Guilleminault C., Vitiello M.V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan // *Sleep*. 2004. Vol. 27. № 7. P. 1255–1273.
19. Duffy J.F., Zitting K.M., Chinoy E.D. Aging and circadian rhythms // *Sleep Med. Clin.* 2015. Vol. 10. № 4. P. 423–434.
20. Hartshorne J.K., Germine L.T. When does cognitive functioning peak? The asynchronous rise and fall of different cognitive abilities across the life span // *Psychol. Sci.* 2015. Vol. 26. № 4. P. 433–443.
21. Keage H.A., Banks S., Yang K.L. et al. What sleep characteristics predict cognitive decline in the elderly? // *Sleep Med.* 2012. Vol. 13. № 7. P. 886–892.
22. Lo J.C., Groeger J.A., Cheng G.H. et al. Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis // *Sleep Med.* 2016. Vol. 17. P. 87–98.
23. Westwood A.J., Beiser A., Jain N. et al. Prolonged sleep duration as a marker of early neurodegeneration predicting incident dementia // *Neurology*. 2017. Vol. 88. № 12. P. 1172–1179.
24. Jaussent I., Bouyer J., Ancelin M.L. et al. Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly // *Sleep*. 2012. Vol. 35. № 9. P. 1201–1207.
25. Fang S.C., Huang C.J., Wu Y.L. et al. Effects of napping on cognitive function modulation in elderly adults with a morning chronotype: a nationwide survey // *J. Sleep Res.* 2019. Vol. 28. № 5. P. e12724.
26. Nebes R.D., Buysse D.J., Halligan E.M. et al. Self-reported sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older adults // *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2009. Vol. 64. № 2. P. 180–187.
27. Neto S. Subjective cognitive decline of healthy adults with and without subjective cognitive impairment // *Alzheimers Dement.* 2010. Vol. 6. № 1. P. 11–24.
28. Mendiola-Precorna J., Berumen L.C., Padilla K. Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease // *BioMed Res. Int.* 2016.
29. Metternich B., Kosch D., Kriston L. et al. The effects of nonpharmacological interventions on subjective memory complaints: a systematic review and meta-analysis // *Psychother. Psychosom.* 2010. Vol. 79. № 1. P. 6–19.
30. Canevelli M., Adali N., Tainturier C. et al. Cognitive interventions targeting subjective cognitive complaints // *Am. J. Alzheimer's Dis. Other Demen.* 2013. Vol. 28. № 6. P. 560–567.
31. Свиницкий А.С., Воронков Е.Г. Новая группа психотропных средств – транквилизаторы с ноотропным компонентом, их место в повседневной врачебной практике. Киев, 2001.
32. Ellergast J.P. Gamma-aminobutyric acid-mediated neurophysiological effects in the central nervous system // *Brain Neurophysiology*. Chicago, Illinois Univ. Press, 2000. P. 497–530.
33. Карабань И.Н., Луханина Е.П., Мельник Н.А., Березецкая Н.М. Влияние курсового лечения Ноофеном на двигательную активность, когнитивные функции и психоэмоциональное состояние у больных болезнью Паркинсона // *Український вісник психоневрології*. 2006. Т. 14. № 1 (46). С. 26–30.
34. Бурчинский С.Г. Место анксиолитической и ноотропной фармакотерапии в стратегии лечения и профилактики посттравматического стрессового расстройства // *Ліки України (Medicine of Ukraine)*. 2016. № 7–8 (203–204).
35. Литвиненко И.В., Одинак М.М. Патогенетические основы формирования когнитивных и психотических нарушений при болезни Паркинсона // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004. № 4. С. 72–76.
36. Пизова Н.В. Инсомния у лиц пожилого возраста // *Медицинский совет*. 2016. № 17. С. 34–37.
37. Воробьева О.В., Русая В.В. Эффективность и безопасность препарата Ноофен в терапии синдрома хронической усталости у больных с цереброваскулярной недостаточностью // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 11. С. 31–36.
38. Насонова Т.И., Сазонов И.В., Гончар А.Ю. и др. Хроническая ишемия мозга и метаболический синдром // *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського*. 2014. Т. 2. № 4. С. 34–40.

Diagnosis and Management of Patients with Light Cognitive Decline

N.N. Koberskaya^{1,2}, E.A. Mkhitarian¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Elen A. Mkhitarian, melen99@mail.ru

Recently, the interest of researchers has shifted from the most severe forms of cognitive impairment (dementia) to the most initial manifestations of cognitive deficits. The article provides modern ideas about the classification of the most initial forms of cognitive decline (pre-moderate cognitive decline), their diagnosis and therapeutic approaches to the management of patients with subjective and mild cognitive decline. Analyzed the interrelations of emotional-effective disorders with the development of early cognitive deficits, as well as the possibility of using the drug Noofen with early cognitive decline.

Key words: cognitive decline, pre-moderate cognitive decline, subjective cognitive decline, light cognitive decline, nootropics, Noofen

**Бодрость
днем**



**Спокойствие
ночью**



НООФЕН®
АМИНОФЕНИЛМАСЛЯНАЯ
КИСЛОТА

**ПРОТЕСТИРОВАН
НА КОСМОНАВТАХ***

Восстанавливает ГАМК-обмен¹

- Уменьшение головокружений и головных болей^{1**}
- Улучшение сна и настроения²

*В 1975 году была включена в аптечку космонавтов, участвовавших в экспериментальном полёте «Союз» – «Аполлон».

**В составе комплексной терапии.

†Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. ИМП лекарственного препарата Ноофен от 04.12.2018 г. 2. Насонова Т.И. и соавт. Хроническая ишемия мозга и метаболический синдром. Журнал неврологии им. Маньковского, 2014. Т.2, №4. С.34-40.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

СОЗДАНО OLAINFARM
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137а
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com


OlainFarm

RUN000012 01.08.2020

Безопасность лечения пациента со скелетно-мышечным болевым синдромом

П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф., А.В. Чугунов, к.м.н., А.А. Кабанов, к.м.н., А.Ю. Казаков, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Павел Рудольфович Камчатнов, pavkam7@gmail.com

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Кабанов А.А., Казаков А.Ю. Безопасность лечения пациента со скелетно-мышечным болевым синдромом // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 38. С. 32–38.
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-38-32-38

Проблема скелетно-мышечных болевых синдромов, в частности поясничной боли, остается крайне актуальной вследствие широкой распространенности, значительного негативного влияния на качество жизни пациентов, существенных затрат на лечебные и реабилитационные мероприятия. В статье рассматриваются вопросы эффективности и безопасности применения препарата Нимесил (нимесулид) у пациентов с поясничной болью. Представлены современные данные о назначении нестероидных противовоспалительных препаратов в период пандемии COVID-19, проанализированы положительные эффекты и потенциальные риски, обусловленные их использованием.

Ключевые слова: поясничная боль, дорсалгия, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид, Нимесил, COVID-19, лечение

Скелетно-мышечные болевые синдромы, в частности поясничная боль (ПБ), широко распространены в различных популяциях, что обусловлено ограничениями повседневной активности, материальными затратами на лечение и реабилитационные мероприятия, значительным снижением качества жизни пациентов.

В настоящее время предложены рациональные подходы к ведению пациентов с ПБ, сформулированы клинические рекомендации по диагностике, лекарственному и немедикаментозному лечению [1–4]. Вместе с тем серьезной проблемой остается не только раннее купирование болевого синдрома, но и обеспечение безопасности лечебного процесса, снижение контролируемого риска побочных эффектов применяемых препаратов, развития лекарственных взаимодействий. Достижению этой цели могут способствовать понимание особенностей фармакологических свойств назначаемого лекарственного средства, профиль оказываемых им побочных эффектов, прогнозирование реакции организма пациента на проводимую терапию.

Наиболее широкое распространение в лечении пациентов с ПБ получили нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), подавляющее большинство из которых характеризуются

сопоставимой противоболевой и противовоспалительной активностью, хотя и разной степени выраженности, но отличаются спектром связанных с их применением побочных эффектов.

Одним из наиболее широко назначаемых НПВП считается нимесулид (Нимесил) – селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) 2. Препарат, синтезированный в 1971 г., впервые поступил на фармацевтический рынок Италии в 1985 г. Механизм действия нимесулида выходит за рамки ингибирующей активности в отношении ЦОГ-2. Особенности фармакологического профиля препарата обусловлены присущими ему специфическими молекулярными механизмами, в частности регулирующими эффектами в отношении метаболизма простагландинов [5]. Высказывается предположение, что этими механизмами могут объясняться как противоболевой и противовоспалительный эффекты препарата, так и высокая степень его гастробезопасности. Противовоспалительный эффект нимесулида также может быть обусловлен его взаимодействием с рядом иммунокомпетентных клеток, важной ролью в регуляции обмена циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), воздействием на аденозиновый рецептор A2A. Кроме того, в условиях эксперимента с раз-

личными моделями воспалительного процесса показано, что нимесулид в разных дозах уменьшает выраженность воспаления, что сопровождается угнетением образования фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерлейкина (ИЛ) 1-бета и ИЛ-6 [6].

Вопрос о способности нимесулида подавлять не только синтез медиаторов воспаления, в частности ФНО-альфа, но и ряда других веществ, участвующих в процессах передачи и обработки болевого сигнала (субстанция Р, простагландин Е2, протеинкиназа Сε), вызывает значительный интерес [7]. Указанные механизмы существенно расширяют точки приложения эффектов препарата, включая регуляцию процессов нейропластичности. Вполне вероятно, что действие нимесулида направлено на снижение риска формирования генератора боли, формирования хронического болевого синдрома как за счет подавления очага воспаления на периферии, так и вследствие нормализации функционирования системы проведения болевых сигналов [8]. Несомненный интерес представляют результаты экспериментального исследования влияния нимесулида на модели артериальной гипертензии (АГ) [9]. На модели у крыс со спонтанной АГ дополнительное повышение артериального давления (АД) вызывалось системным введением сердечного гликозида убаина. Применение убаина сопровождалось повышением тонуса сосудов резистивного русла (оценивался по состоянию артерий брыжейки методом плетизмографии) вследствие повышения образования тромбоксана А2 и усилением экспрессии цитоплазматической тирозинкиназы. При этом естественные вазодилататоры, в частности оксид азота, эффекта не оказывали. Введение животным нимесулида на протяжении пяти недель сопровождалось подавлением сосудосуживающего действия убаина и нормализации системного АД. Полученные результаты позволяют говорить о неоднозначном влиянии ингибиторов ЦОГ-2, в частности нимесулида, на уровень АД у пациентов с АГ. Требуют обсуждения и вопросы выбора медикаментозной коррекции АД.

Установлено, что нимесулид, обладая свойствами ингибитора ЦОГ-2, оказывает выраженный антиоксидантный эффект [10]. В условиях эксперимента *in vivo*, проведенного на самках крыс-альбиносов Вистар, показано, что в некоторых тканях (матка, яичники) на фоне применения индуктора перекисного окисления (кетамин) снижается концентрация глутатиона и супероксиддисмутазы, в то время как содержание малонового диальдегида и миелопероксидазы повышается. Эти соотношения приобретают обратный характер при использовании нимесулида, что свидетельствует о его способности активизировать естественную систему антиоксидантной защиты, хотя возможность реализации данного эффекта в настоящее время не вполне понятна.

Нимесулид у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами

Нимесулид – один из наиболее часто применяемых НПВП в странах Евросоюза и за его пределами. Нимесулид часто используют пациенты старших возрастных групп, имеющие множество сопутствующих заболеваний и вынужденные принимать одновременно несколько лекарственных препаратов разных фармакологических групп.

В опубликованном в 2018 г. когортном исследовании (Италия, Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly, I-GrADE, 2008–2011 гг.), результаты которого основаны на анализе медикаментозного лечения 511 989 пациентов в возрасте старше 65 лет [11], в зависимости от региона проживания респондентов распространенность потребления НПВП колебалась от 48 до 21%, среднее потребление препаратов составило от 30 до 67 стандартных суточных доз (СДД)/1000 пользователей в сутки. Чаще пациенты принимали нимесулид (9,6%) и диклофенак (7,5%). При этом количество СДД нимесулида составило 10,6 на 1000 пользователей в сутки, что оказалось существенно выше других препаратов данного класса.

Эффективность нимесулида у пациентов с ПБ хорошо изучена. В двойном слепом рандомизированном исследовании (n = 104) пациенты основной группы в течение десяти дней получали нимесулид 100 мг два раза в сутки, пациенты группы сравнения – ибупрофен 600 мг три раза в сутки. Установлено, что нимесулид чаще оказывал выраженный противоболевой эффект и купировал болевой синдром в более короткий срок [12]. Восстановление болевого синдрома сопровождалось восстановлением привычного уровня повседневной двигательной активности, нормализацией нарушенного двигательного стереотипа. Нежелательные явления, в основном нетяжелые гастроинтестинальные, чаще наблюдались в группе сравнения (21 и 13% случаев соответственно).

Результаты отечественных исследований по всесторонней оценке эффективности и безопасности нимесулида также подтвердили его эффективность у пациентов с дорсалгией как в сочетании с корешковым синдромом, так и без него.

В несравнительном открытом исследовании 54 пациента с ПБ в течение десяти дней получали Нимесил 200 мг в сутки [13]. Лечение способствовало статистически значимому уменьшению выраженности болевого синдрома, снижению интенсивности болевого синдрома в пораженном отделе позвоночника как в покое, так и при движении. Клинически значимый противоболевой эффект наблюдался уже с пятых суток лечения, впоследствии его выраженность возрастала. Наряду с купированием локального болевого синдрома имело место уменьшение интенсивности корешкового синдрома, что может быть обусловлено как фармакологическими особенностями нимесулида,

так и многочисленными патогенетическими механизмами формирования радикулопатии.

Результаты анализа серии клинических исследований продемонстрировали эффективность нимесулида у пациентов с ПБ и дорсалгиями иной локализации, способность препарата в более короткий срок устранять болевой синдром, расширять режим двигательной активности и сокращать тем самым продолжительность лечения, несущего в себе риск развития нежелательных явлений [14].

COVID-19 и НПВП

Несомненный интерес представляет применение НПВП в условиях COVID-19. Установлено, что COVID-19 проявляется широким спектром респираторных синдромов, различающихся степенью выраженности, включая легкие поражения верхних дыхательных путей, острый респираторный дистресс-синдром и пневмонию (нередко вследствие вторичной инфекции). Коморбидные заболевания и патологические состояния, такие как сердечно-сосудистые и цереброваскулярные, хронические заболевания сердца, почек, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, заболевания печени, ожирение, ассоциированы с более тяжелым течением COVID-19, длительным пребыванием в условиях стационара, в том числе отделении интенсивной терапии, и высокой летальностью [15, 16].

Результаты гистологических, вирусологических и иммуногистохимических исследований тканей больных, умерших от COVID-19, позволяют говорить о том, что воспалительные изменения тканей и дисфункция органов не соответствуют распространению в клетках и тканях человеческого организма коронавируса SARS-CoV-2 даже у пациентов с наиболее тяжелым течением COVID-19 [17]. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что более тяжелое течение COVID-19 с риском наступления летального исхода обусловлено не патоген-опосредованным воспалением и повреждением органов, а иммуноопосредованными процессами. Следовательно, перспективным представляется не только поиск противовирусных препаратов для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, но также разработка методов лечения, позволяющих контролировать воспалительную и иммунную реакции организма больных COVID-19.

Пандемия COVID-19 потребовала поиска потенциально эффективных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. С учетом роли воспалительного и иммуновоспалительного компонентов патогенеза заболевания понятен интерес, связанный с использованием НПВП.

К настоящему времени проведен ряд исследований, в которых оценивали связь между приемом НПВП и особенностями течения COVID-19. Надо отметить, что дизайн исследований (как правило,

открытые одноцентровые нерандомизированные, не обладающие достаточной мощностью) не позволяет однозначно подтвердить эффективность НПВП и рекомендовать их для лечения больных COVID-19. Вместе с тем накопленные сведения позволили установить ряд положительных эффектов НПВП у пациентов с COVID-19 и определить направление дальнейших исследований. Так, показано, что НПВП способны снижать риск развития некоторых вариантов COVID-19, прежде всего тяжелых форм заболевания [18]. Авторы обзора также продемонстрировали снижение случаев прогрессирующего течения заболевания, ухудшения состояния больных с необходимостью пребывания в условиях палаты интенсивной терапии. Указанные эффекты могут быть связаны с ограничением поступления вируса в клетки и замедлением его репликации, угнетением активации ядерного фактора каппа В и синтеза провоспалительных цитокинов, подавлением активности клеток Th1/Th17, ингибированием функциональной активности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов [19, 20]. Среди потенциальных факторов, ограничивающих применение НПВП у больных COVID-19, обсуждаются органоспецифические лекарственные осложнения и лекарственные взаимодействия при одновременном назначении большого количества лекарственных препаратов (ульцерогенный и гепатотоксический эффекты, непереносимость препарата, ухудшение течения бронхиальной астмы и проч.), активация цитокинового шторма, повышение риска тромботических осложнений. В целом спектр возможных побочных эффектов НПВП у пациентов с COVID-19 сопоставим с таковым у пациентов, нуждающихся в их применении, но не инфицированных SARS-CoV-2. Дальнейшие исследования помогут определить истинное место НПВП в схеме лечения пациентов с разными формами COVID-19, различными заболеваниями и факторами риска поражения внутренних органов.

Несомненный интерес представляют результаты лабораторных исследований недавно установленных эффектов нимесулида [21]. Показано, что одним из мембранных белков человека, связывающихся с вирусом SARS-CoV-2, является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), обеспечивающий проникновение вируса в клетки-мишени. Анализ трехмерной структуры АПФ2 позволил установить его взаимодействие с фрагментом В0АТ1 (SLC6A19), переносчиком плазматической мембраны, участвующим в транспорте аминокислот в клетках. Рецептор, с которым связывается SARS-CoV-2, представляет собой суперкомплекс, образованный димером АПФ2-В0АТ1, в котором АПФ2 связывает вирусный белок, а В0АТ1 стабилизирует гетеродимер. Оказалось, что нимесулид подавляет функцию В0АТ1, что дает основания рассматривать его как потенциальное средство для лечения больных COVID-19.

Данное предположение подтверждается результатами анализа продуктов экспрессии генов, связанных с АПФ2, а также взаимодействия вовлеченных в эти процессы и коэкспрессируемых с АПФ2 белковых структур (сведения получены из баз данных The Cancer Genome Atlas, Gene Expression Omnibus, Genotype-Tissue Expression, Gene Ontology) [22]. Оказалось, что эти гены и продукты их экспрессии в значительной степени вовлечены в процессы биосинтеза стеролов, активности ряда гидролаз (аденозилгомоцистеиназа, арилдиалкилфосфатаза и пр.) и лигаз, определяющих активность коэнзима А. Авторы установили 193 гена, 222 потенциальных взаимодействия между ними и 36 потенциально активных в отношении вируса SARS-CoV-2 лекарственных препаратов, включая нимесулид.

Вопросы безопасности применения нимесулида

Как продемонстрировали итоги многочисленных клинических исследований и ретроспективный анализ результатов применения лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики, большинство представителей НПВП существенно не отличаются по противовоспалительной и противовоспалительной активности. В то же время профили переносимости и безопасности этих препаратов различны, что имеет принципиальное значение для начала лечения или его продолжения. Наиболее характерны для всего класса НПВП гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые осложнения, нефро- и гепатотоксический эффекты.

Пероральное введение 100 мг/кг/сут нимесулида крысам Вистар в течение пяти дней способствовало повышению концентрации желчных кислот в плазме крови, умеренному повышению активности щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы [23]. Наряду с этим в гепатоцитах крыс (*in vitro*) как собственно нимесулид, так и его активный метаболит М1 (4'-гидроксинимесулид) снижали экскрецию с желчью d8-таурохолевой кислоты, что, по мнению исследователей, свидетельствовало об угнетении активности переносчиков оттока транспортеров солей желчных кислот и замедлении их выведения, причем эффект носил дозозависимый характер.

Ингибирующий эффект нимесулида и М1 на функционирование переносчиков желчных кислот человека также подтвержден в эксперименте на культуре гепатоцитов человека *in vitro*. Вероятно, ингибирование переносчиков желчных кислот как самим нимесулидом, так и его активным метаболитом – один из биологических механизмов холестаза.

Имеются сведения о неодинаковой представленности случаев острой гепатотоксичности в различных популяциях. Вопросу отличий частоты вызванных лекарственными препаратами поражений

печени (drug induced liver injury, DILI) в различных популяциях был посвящен опубликованный в 2020 г. метаанализ, а также систематизированный обзор [24]. Всего проанализировано 6914 работ, из которых отобраны 12 (n = 33 294), выполненных в странах Азии, и 16 (n = 26 069), проведенных в государствах Европы и Северной Америки на Западе и посвященных оценке распространенности DILI. Оказалось, что в азиатских государствах гепатотоксические осложнения нередко ассоциировались с приемом противотуберкулезных препаратов (26,6%), растительных средств и препаратов, применяемых в народной медицине (25,3%), антибиотиков (15,7%). В то же время в странах Запада с указанными осложнениями часто были связаны прием антибиотиков (34,9%), препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (17,3%), реже – НПВП (12,5%). В Азии наибольшая распространенность DILI объяснялась приемом комбинации изониазид/рифампицин/пиразинамид (25,4%). При этом для всех НПВП данный показатель составил 4,8%. Суммарная распространенность DILI при приеме нимесулида достигла 3,5% (0,6–8,2), ибупрофена – 2,9% (0,0–10,1), комбинации амоксицикла и клавуланата – 25,4% (8,3–47,7).

Оценке риска гепатотоксичности нимесулида был посвящен метаанализ, в который изначально вошло 265 публикаций из наиболее обширных баз данных медицинской литературы (PubMed, EMBASE, Cochrane, Research Information Sharing Service, ClinicalTrials.gov, глубина поиска составила 19 лет – 1998–2017 гг.). После анализа были отобраны 25, по качеству соответствовавшие поставленной задаче [25]. Всего выявлено 33 случая острой гепатотоксичности, зарегистрированных в 12 странах. Авторы отметили, что в 2/3 наблюдений имела место связь риска развития осложнений и длительности лечения, осложнение чаще наблюдалось у женщин. Однако установление факторов риска поражения печени, в том числе генетически обусловленных, на сегодняшний день требует уточнения.

Нимесулид характеризуется относительно низким риском развития желудочно-кишечных осложнений. Считается, что препарат имеет средний риск развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая перфорацию стенки желудка, развитие кишечной непроходимости или кровотечения. Вместе с тем имеются сообщения, что нимесулид не только не способствует развитию язвы желудка и кровотечения, а наоборот, оказывает защитный эффект в отношении развития НПВП-индуцированной язвы [26]. Данный эффект нимесулида в настоящее время изучается, предложен ряд объяснений, в частности угнетение активности фосфолипазы А2, уменьшение образования лейкотриенов активированными нейтрофилами, взаимодействие с аденозиновыми А2А-рецепторами [27]. В любом случае низкий риск развития гастроин-

тестинальных осложнений при приеме нимесулида не может быть связан исключительно с его селективностью по отношению к ЦОГ-2, а объясняется особенностями его воздействия на другие метаболические процессы в организме [5].

Результаты клинических исследований подтвердили экспериментальные данные о низком риске гастроинтестинальных осложнений на фоне применения нимесулида. Так, проведено наблюдение за 122 больными (50 мужчин и 72 женщины) в возрасте 42–64 лет с остеоартритом и хроническим гастритом, которые получали нимесулид ($150,3 \pm 14,91$ мг/сут) или мелоксикам ($12,5 \pm 1,39$ мг/сут) [28]. Ни у одного из больных не наблюдалось серьезных гастроинтестинальных осложнений, хотя прием НПВП сопровождался более частым появлением субъективной симптоматики (ощущение тяжести в животе, диспепсия) при сопоставлении с группой сравнения (больные остеоартритом без гастроинтестинальных заболеваний в анамнезе).

Один из наиболее крупных систематизированных обзоров и метаанализ рандомизированных сравнительных клинических исследований, посвященных оценке риска поражения желудочно-кишечного тракта вследствие приема НПВП, включал 2984 публикации, из которых для анализа были отобраны 28 как соответствовавшие критериям включения в исследование [29]. Показано, что прием нимесулида сопровождается относительно невысоким риском развития гастроинтестинальных осложнений по сравнению с рядом широко применяемых НПВП (в два раза ниже, чем у пироксикама, и в три раза ниже, чем у кеторолака), а вероятность поражения слизистой оболочки желудка носит дозозависимый эффект и увеличивается при длительном приеме и назначении высоких суточных доз препарата.

Результаты отечественного исследования эффективности и безопасности длительного применения нимесулида показали, что прием препарата на протяжении 12 месяцев характеризуется относительно невысокой частотой серьезных нежелательных явлений [30].

С учетом того что гастроинтестинальные осложнения при использовании НПВП, как правило, возникают у пациентов, имеющих факторы риска (предшествующее поражение слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки, инфицирование *Helicobacter pylori*, прием препаратов, оказывающих повреждающее действие на стенку желудка или кишечника), оправданно одновременное применение гастропротекторов, в частности ингибиторов протонной помпы – омепразола, пантопразола и т.д. [31]. Вероятность развития тяжелых осложнений при этом снижается. Между тем сведений о риске лекарственных взаимодействий между нимесулидом и гастропротекторами не получено. Длительность приема гастропротекторов и кратность повторения таких курсов лече-

ния следует определять совместно с терапевтом (гастроэнтерологом).

Имеются убедительные данные о повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе тромботических событий, на фоне применения ряда НПВП. Напротив, нимесулид не обладает значимой сердечно-сосудистой токсичностью, его применение сопровождается минимальным риском тромботических событий [32].

Изучению риска развития острого инфаркта миокарда вследствие приема различных НПВП (проанализированы результаты исследований безопасности 28 препаратов) посвящено масштабное контролируемое исследование, основанное на анализе шести электронных записей баз данных из четырех европейских государств (Великобритания, Германия, Италия и Нидерланды) [33]. В анализируемую когорту вошли пациенты в возрасте старше 18 лет, впервые начавшие прием НПВП в 1999–2011 гг. Группу сравнения составили отобранные по полу, возрасту и календарному времени лечения респонденты из соответствующих баз данных. Среди 8,5 млн новых потребителей НПВП выявлено 79 553 случая острого инфаркта миокарда. Безопасность нимесулида оценивали в одной из наиболее репрезентативных групп больных ($n = 1652$). Согласно результатам, прием нимесулида в минимальной степени связан с повышением риска развития острого инфаркта миокарда. Безопасность препарата сопоставима с таковой napроксена, который считается наименее опасным в отношении развития острого коронарного синдрома.

В рамках того же проекта SOS (Safety of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs project, <http://www.sosnsaids-project.org/>) изучали безопасность различных НПВП в отношении риска развития ишемического инсульта [34]. Следует отметить, что для ряда НПВП, в том числе нимесулида, такое исследование проводилось впервые. В результате анализа медицинских баз данных из перечисленных выше государств были отобраны 4 593 778 пациентов, из которых 49 170 перенесли ишемический инсульт. Оказалось, что нимесулид относительно безопасен в отношении риска развития острой церебральной ишемии препарат. Его прием ассоциируется с умеренным повышением риска. Следует отметить существенный недостаток данного исследования: не учитывался патогенетический подтип перенесенного инсульта, в связи с чем крайне сложно оценить конкретные механизмы повышения риска развития ишемического инсульта на фоне применения НПВП.

Несомненным преимуществом нимесулида считается отсутствие значимого воздействия на уровень системного АД. Результаты как экспериментальных, так и клинических исследований показали, что в отличие от многих других представителей НПВП нимесулид не вызывает повышения АД даже у пациентов с артериальной ги-



пертензией [35]. Соответственно при назначении нимесулида не требуется более строгого контроля уровня АД и изменения режима приема антигипертензивных препаратов. Имеются данные о том, что указанный эффект может быть обусловлен положительным воздействием препарата на функциональное состояние почек при некоторых патологических состояниях [36].

Одной из частых причин развития боли в спине является остеоартрит, в связи с чем несомненный интерес представляет влияние лекарственных препаратов на состояние хрящевой ткани. Как известно, многие НПВП, особенно при длительном

приеме, оказывают разрушающее воздействие на хрящевую выстилку сустава, одним из маркеров которого является повышение активности матриксных металлопротеиназ. Подобного эффекта при приеме нимесулида не зарегистрировано.

Таким образом, Нимесил представляет собой эффективное лекарственное средство, обладает хорошим профилем эффективности и переносимости. При условии соблюдения правил безопасности применения препарат может назначаться пациентам со скелетно-мышечными болевыми синдромами как в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. *

Литература

1. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Дыдыкина И.С. и др. Персонификация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетно-мышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 г. // Медицинский совет. 2018. № 18. С. 76–84.
2. 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. Т. 10. № 2. С. 4–11.
3. Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М. Применение миорелаксантов в лечении хронической неспецифической тазовой боли // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 6. С. 45–50.
4. Чугунов А.В., Камчатнов П.Р. Применение комбинированных лекарственных препаратов для лечения пациентов с острой дорсалгией // РМЖ. 2021. № 5. С. 50–54.
5. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? // Eur. J. Pharmacol. 2019. Vol. 848. P. 105–111.
6. Yang Z., Ji W., Li M. et al. Protective effect of nimesulide on acute lung injury in mice with severe acute pancreatitis // Am. J. Transl. Res. 2019. Vol. 11. № 9. P. 6024–6031.
7. Vellani V., Franchi S., Prandini M. et al. Nimesulide inhibits protein kinase C epsilon and substance P in sensory neurons – comparison with paracetamol // J. Pain Res. 2011. Vol. 4. P. 177–187.
8. Dean S., Knutson J., Krebs-Kraft D., McCarthy M. Prostaglandin E2 is an endogenous modulator of cerebellar development and complex behavior during a sensitive postnatal period // Eur. J. Neurosci. 2012. Vol. 35. № 8. P. 1218–1229.
9. De Oliveira H.T., Couto G.K., Davel A. et al. Chronic cyclooxygenase-2 inhibition prevents the worsening of hypertension and endothelial dysfunction induced by ouabain in resistance arteries of spontaneously hypertensive rats // Vascul. Pharmacol. 2021. Vol. 139. ID 106880.
10. Turkler C., Onat T., Yildirim E. et al. Can the negative effects of ketamine abuse on female genital organs be prevented by nimesulide? An experimental study // Gen. Physiol. Biophys. 2019. Vol. 38. № 5. P. 427–434.
11. Roberto G., Bartolini C., Rea F. et al. Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE). NSAIDs utilization for musculoskeletal indications in elderly patients with cerebro/cardiovascular disease // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018. Vol. 74. № 5. P. 637–643.
12. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // Spine. 2000. Vol. 25. № 12. P. 1579–1585.
13. Шихкеримов Р.К. Применение нимесулида у пациентов с поясничной болью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 5. С. 28–32.
14. Камчатнов П.Р., Казаков А.Ю., Чугунов А.В. Эффективность и безопасность применения нимесулида для лечения пациентов с дорсопатией // Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 9. С. 116–121.
15. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al. 2020. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study // BMJ. 2020. Vol. 369. ID m1985.
16. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: Evidence from meta-analysis // Aging. 2020. Vol. 12. № 7. P. 6049–6057.
17. Dorward D.A., Russell C.D., Um I.H. et al. Tissue-specific tolerance in fatal COVID-19 // medRxiv. 2020.
18. Robb C., Goepf M., Rossi A., Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19 // Br. J. Pharmacol. 2020. Vol. 177. № 21. P. 4899–4920.

19. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19 // *BMJ*. 2020. Vol. 368. ID m1185.
20. Micallef J., Soeiro T., Jonville-Béra A.P.; *French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT)*. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection // *Therapie*. 2020. Vol. 75. № 4. P. 355–362.
21. Scalise M., Indiveri C. Repurposing nimesulide, a potent inhibitor of the B0AT1 subunit of the SARS-CoV-2 receptor, as a therapeutic adjuvant of COVID-19 // *SLAS Discov*. 2020. Vol. 25. № 10. P. 1171–1173.
22. Cava C., Bertoli G., Castiglioni I. In silico discovery of candidate drugs against COVID-19 // *Viruses*. 2020. Vol. 12. № 4. P. 404.
23. Zhou L., Pang X., Jiang J. et al. Nimesulide and 4'-hydroxynimesulide as bile acid transporters inhibitors are contributory factors for drug-induced cholestasis // *Drug Metab. Dispos*. 2017. Vol. 45. № 5. P. 441–448.
24. Low E.X.S., Zheng Q., Chan E., Lim S.G. Drug induced liver injury: East versus West – a systematic review and meta-analysis // *Clin. Mol. Hepatol*. 2020. Vol. 26. № 2. P. 142–154.
25. Kwon J., Kim S., Yoo H., Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. № 1. P. e0209264.
26. Süleyman H., Demircan B., Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors // *Pharmacol. Rep*. 2007. Vol. 59. № 3. P. 247–258.
27. Koizumi S., Odashima M., Otaka M. et al. Attenuation of gastric mucosal inflammation induced by indomethacin through activation of the A2A adenosine receptor in rats // *J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 44. P. 419–425.
28. Zak M.Y., Klymenko M.O., Iakovenko N.O., Grischenko G.V. Medico-social value of osteoarthritis. Secondary prevention and treatment of osteoarthritis in comorbidity with chronic gastritis // *Wiad. Lek*. 2019. Vol. 72. № 5 cz 2. P. 1064–1067.
29. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // *Drug Saf*. 2012. Vol. 35. № 12. P. 1127–1146.
30. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В. и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка) // *Научно-практическая ревматология*. 2009. № 4. С. 64–72.
31. Scheinberg M., Pott Júnior H., Macêdo E. et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of nimesulide/pantoprazole compared to naproxen/esomeprazole for pain relief in patients with osteoarticular diseases and dyspeptic symptoms // *Drug Des. Devel. Ther*. 2018. Vol. 12. P. 2775–2783.
32. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications // *Ther. Adv. Drug Saf*. 2017. Vol. 8. № 6. P. 173–182.
33. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. № 11. P. e0204746.
34. Schink T., Kollhorst B., Varas Lorenzo C. et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: a multi-country European database study within the SOS Project // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. № 9. P. e0203362.
35. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // *Inflammopharmacology*. 2006. Vol. 14. № 3-4. P. 120–137.
36. Singla A.K., Chawla M., Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects – an update // *J. Pharm. Pharmacol*. 2000. Vol. 52. № 5. P. 467–486.

Safety of Treatment of a Patient with Musculoskeletal Pain Syndrome

P.R. Kamchatnov, PhD, Prof., A.V. Chugunov, PhD, A.A. Kabanov, PhD, A.Yu. Kazakov, PhD, Prof.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Pavel R. Kamchatnov, pavkam7@gmail.com

The problem of musculoskeletal pain syndromes, in particular, lumbar pain (PB) remains extremely relevant due to its widespread prevalence, significant negative impact on the quality of life of patients, significant costs for medical and rehabilitation measures. The article discusses the effectiveness and safety of the use of the drug Nimesil (nimesulide) in patients with PB. The current data on the appointment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs during the COVID-19 pandemic are presented, the positive effects and potential risks of their use are discussed.

Key words: lumbar pain, dorsalgia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, Nimesil, COVID-19, treatment



Гранулированная форма* – более быстрый результат^{1, **}



Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}



Ингибирует энзимы, разрушающие хрящевую ткань^{4,5}

Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁶

Реклама

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther. 1986; 118 (3): 177-182

2. K. D. Reinsford, Inflammofarmacology 14 (2006): 120-137

3. Bianchi M, Brogгинi M. Drugs 2003; 63 Suppl. 1: 37-46

4. Baracchini, A et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl. 1:34-9 (in vitro)

6. Castellaque J, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (в т.ч. боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом, ревматизма или остеохондроза. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесулид следует применять в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида должно приниматься на основании оценки рисков для каждого пациента. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или компонентам препарата; гиперчувствительные реакции в анамнезе, связанные с применением АСК или других НПВП; полное или частичное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью АСК и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, другими НПВП); хроническое воспалительное заболевание кишечника в фазе обострения, период после проведения АКЖ, лихорадка и/или наличие гриппоподобных симптомов; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; язвенно-язвенное поражение ЖКТ в фазе обострения; язвенно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; перфорация или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, в том числе связанные с предыдущей терапией НПВП; цереброваскулярные кровотечения или другие активные кровотечения, или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и грудное вскармливание; алкоголизм; наследственная зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы/изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы. **С осторожностью:** АГ, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ИБС, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, курение, почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), инфекция, вызванная H. pylori, в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота; повышение уровня печеночных ферментов. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Нимесил® ПНО1 1439/01-170820.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU, NM-02-2002-11-press. Одобрено 01.2021. Срок действия до 01.2023.

ООО «Берлин-Хемия/Мехриям», 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, ВЦ «Будинг на Набережной», Бокс Б.

Тел.: +7 (495) 785-01-00, факс: +7 (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>



Ведение пациентов с диабетической полиневропатией в период пандемии COVID-19

Л.Т. Ахмеджанова, к.м.н., Е.В. Ермилова, Т.А. Янакаева, к.м.н.

Адрес для переписки: Луиза Талгатовна Ахмеджанова, luiziana78@mail.ru

Для цитирования: Ахмеджанова Л.Т., Ермилова Е.В., Янакаева Т.А. Ведение пациентов с диабетической полиневропатией в период пандемии COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 38. С. 40–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-38-40-45

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, наряду с лечением самого заболевания определила актуальность обсуждения и других болезней, течение которых может осложниться на фоне инфекции. Одним из таких заболеваний является сахарный диабет (СД). Инфицирование пациентов с СД вирусом SARS-CoV-2 может служить триггером для развития неврологических осложнений, таких как острая болевая невропатия, автономная невропатия, инсульт и когнитивные нарушения. В статье представлен клинический случай пациентки с СД, у которой на фоне инфекции SARS-CoV-2 остро развились острая болевая и кардиальная автономная невропатия, а также лакунарный инсульт. Осложнения у пациентов с СД, заболевших COVID-19, развиваются как на фоне патогенного воздействия вируса SARS-CoV-2 на организм, так и на фоне лечения, в частности глюкокортикостероидами. В статье обсуждаются клинические симптомы неврологических нарушений СД, современные рекомендации по обследованию и лечению пациентов и значимость патогенетической терапии препаратами альфа-липоевой кислоты.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, сахарный диабет, диабетическая болевая полиневропатия, автономная диабетическая полиневропатия, ишемический инсульт, альфа-липоевая кислота, Берлитион

Сахарный диабет и COVID-19: «опасные связи»

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19), охватившая в 2020 г. весь мир, бросила серьезный вызов всем людям, но прежде всего медицинскому сообществу. Клинические проявления SARS-CoV-2 крайне разнообразны и включают в себя различные симптомы. Чаще всего наблюдаются лихорадка, сухой кашель, одышка, нарушение обоняния и вкуса, общая слабость. Опасность вируса COVID-19 заключается в том, что он вызывает обширное альвеолярное повреждение и острый респираторный дистресс-синдром, который приводит к возникновению тяжелой дыхательной недостаточности и высокой летальности [1]. Доказано, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает декомпенсацию хронических заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких.

В одном из крупнейших опубликованных исследований СД наблюдался у 7,4% пациентов с COVID-19 и достоверно чаще регистрировался среди пациентов с тяжелой формой заболевания и неблагоприятным клиническим исходом [2].

Более тяжелое течение инфекции COVID-19 у пациентов с СД может быть обусловлено несколькими причинами. Так, W. Guo и соавт. обнаружили, что уровни биомаркеров, связанных с воспалением, таких как интерлейкин (ИЛ) 6, С-реактивный белок, ферритин, D-димер, у больных СД значительно выше, чем у пациентов без СД. Это свидетельствует о том, что больные СД предрасположены к повышенной реактивности иммунитета, приводящей к быстрому прогрессированию COVID-19 [3]. У пациентов с COVID-19 возможна декомпенсация СД, поскольку рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2) высоко экспрессируют-



ся в островковых клетках поджелудочной железы, что теоретически способно вызывать повреждение островков вирусом COVID-19. Механизмы, с помощью которых происходит повреждение поджелудочной железы, включают в себя прямые цитопатические эффекты SARS-CoV-2 или не прямые системные воспалительные и иммуноопосредованные клеточные ответы [4]. Обсуждается также, что чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), обусловленная сродством некоторых протеинов SARS-CoV-2 к АПФ2, у пациентов с СД усиливает выраженность цитокинового шторма и гиперкоагуляционного синдрома [5]. Неадекватная активация РААС, снижение регуляции АПФ2 может приводить к повышению уровня глюкозы, препятствовать адекватной выработке инсулина и запускать механизмы кетоацидоза, что является одним из острых и серьезных осложнений СД у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [6]. В ряде случаев декомпенсация СД у пациентов, инфицированных COVID-19, связана с собственно лечением заболевания, в частности бесконтрольным назначением глюкокортикостероидов (ГКС) и плохим контролем уровня глюкозы на фоне лечения. При этом может наблюдаться как гипергликемия, так и гипогликемия.

В ретроспективном исследовании, проведенном в г. Ухане, у 10% пациентов с СД и COVID-19 имел место по крайней мере один эпизод гипогликемии ($< 3,9$ ммоль/л). Показано, что гипогликемия мобилизует провоспалительные моноциты и увеличивает реактивность тромбоцитов, способствуя повышению сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД [7].

Неврологические осложнения у пациентов с СД на фоне COVID-19

Неврологические осложнения у пациентов с СД представлены поражением как центральной, так и периферической нервной системы. Наиболее частым осложнением СД является диабетическая полиневропатия (ДНП). Согласно классификации, различают несколько клинических форм ДНП:

- ✓ генерализованную; подразделяется на симметричную дистальную сенсорную и сенсомоторную полиневропатию, а также автономную;
- ✓ диабетическую грудную радикулопатию и радикулоплексопатию;
- ✓ диабетическую мононевропатию и множественную мононевропатию [8, 9].

С практической точки зрения целесообразно разделение ДНП на болевые и безболевые формы. Болевая ДНП значительно снижает качество жизни пациентов. Болевая ДНП подразделяется на острую и типичную хроническую форму. Именно острая болевая ДНП может развиваться у пациентов в остром периоде COVID-19 на фоне лечения. Различают две формы острой болевой ДНП:

- 1) острую болевую, или синдром Элленберга; наряду с диффузными невропатическими болями характеризуется снижением массы тела;

- 2) острую, связанную с быстрой нормализацией уровня глюкозы в крови (острый инсулиновый невррит); проявляется сильными невропатическими болями обратимого характера, регрессирующими через 3–6 месяцев [9, 10].

При таких формах ДНП наблюдается преимущественное поражение тонких нервных волокон, нередко автономных нервных волокон. Болевой невропатический синдром способен достигать высокой интенсивности и трудно поддается купированию лекарственными средствами. Патогенез острой болевой ДНП до конца не изучен. Среди потенциальных механизмов рассматриваются эпиневральный артериовенозное шунтирование, приводящее к эндоневральной ишемии, невральная апоптоз из-за внезапного снижения уровня глюкозы крови, рецидивирующие эпизоды гипогликемии, формирование эктопических очагов возбуждения в регенерирующих нервах, а также влияние системного воспаления, поскольку при острой болевой ДНП повышаются уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа) [9]. Глубокая чувствительность при этих формах не нарушена, мышечной слабости не наблюдается и результаты электромиографического (ЭНМГ) исследования в пределах нормальных значений.

Как при острой, так и при хронической форме ДНП развиваются автономные нарушения. Автономная ДНП занимает особое место в структуре ДНП, поскольку длительное время может протекать бессимптомно, но приводит к повышению летальности. Различают следующие клинические формы автономной ДНП:

- кардиальную (тахикардия покоя, ортостатическая гипотензия (ОГ), фиксированный пульс, снижение толерантности к физическим нагрузкам);
- гастроинтестинальную (гастропарез, диарея, запор, рефлюкс-эзофагит);
- урогенитальную (нейрогенный мочевой пузырь, эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция, сухость слизистой оболочки влагалища);
- нарушение зрачковых реакций;
- судомоторную (ангидроз, гипергидроз, сухость кожи, непереносимость тепла).

Существует несколько скрининговых проб, направленных на выявление автономных нарушений. Например, тест с глубоким дыханием с использованием пульсоксиметра позволяет обнаружить ранние признаки кардиальной автономной невропатии (КАН). Ортостатическая проба (тест Шелонга) используется при подозрении на ОГ. Для более точной диагностики КАН применяют пробу Вальсальвы, кардиопульмональный и спонтанный барорефлексы, R-R-кардиоинтервалографию [11].

В последнее время появляется все больше данных о поражении автономной нервной системы у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. К. Shouman и соавт. описали 27 случаев автономной невропатии. По мнению исследователей, одним из предикторов автономной дисфункции может служить гиповоле-



мия, снижение массы тела у пациентов с затяжным течением COVID-19. Кроме того, активно обсуждаются механизмы аутоиммунного поражения автономных нервных волокон как результат цитокинового шторма [12].

Несомненно, наиболее грозным осложнением СД считается ишемический инсульт. СД является фактором риска ишемического инсульта и при инфекции SARS-CoV-2. F. Kloka и соавт. описали 184 случая СД и COVID-19. Из них в 31% случаев наблюдались серьезные тромботические осложнения, в частности острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу [13]. С. Lodigiani и соавт. также привели данные о 388 пациентах, у которых отмечались тромботические осложнения на фоне SARS-CoV-2, в том числе тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт, острый инфаркт миокарда [14].

Лечение ДПН

Лечение ДПН должно быть комплексным и включает в себя:

- нормализацию уровня глюкозы в крови;
- модификацию образа жизни (отказ от вредных привычек, снижение массы тела, диетотерапия, умеренные физические нагрузки);
- применение патогенетической терапии, направленной на основные звенья патогенеза ДПН;
- назначение симптоматической терапии (лечение невропатической боли, уменьшение проявлений ортостатической гипотензии).

Крайне важен мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с ДПН, направленный на лечение коморбидных состояний, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, ишемическая болезнь сердца, облитерирующий эндартериит.

Патогенетическое лечение ДПН предполагает использование препаратов, блокирующих основные пути повреждения периферических нервов. Ведущим патогенетическим механизмом, приводящим к повреждению периферических нервов, признан окислительный стресс.

В исследованиях показана зависимость между системными уровнями прооксидантных биомаркеров, таких как миелопероксидаза, метилглиоксаль, супероксид-анион, внеклеточная супероксиддисмутаза, и частотой развития ДПН. Окислительный стресс, усиленное образование конечных продуктов гликирования, активация перекисного окисления липидов, индуцибельной NO-синтазы приводят к избыточному образованию свободных радикалов – молекул с повышенной способностью к взаимодействию с другими молекулами. Свободные радикалы нарушают целостность клеточных структур, прежде всего эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и повреждение нервных волокон. Активность антиоксидантной системы организма (в частности, супероксиддисмутаза, каталазы, глутатиона) у пациентов с ДПН снижена [15]. Поэтому при ДПН оправданно назначение антиоксидантов.

В клинической практике широкое распространение получило применение альфа-липоевой кислоты (АЛК) – липофильного антиоксиданта и кофермента ключевых ферментов цикла Кребса, приводящего к улучшению метаболизма нервной ткани, увеличению выработки аденозинтрифосфата и активации митохондриальных окислительных процессов.

Эффективность АЛК доказана в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований [16–20]. Четыре клинических исследования (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) по оценке эффективности внутривенного введения тиоктовой кислоты (ТК) в течение трех недель вошли в метаанализ, который показал достоверное уменьшение невропатической боли по шкале TSS (Total Symptoms Score, общая шкала неврологических симптомов) у пациентов с болевой формой ДПН при внутривенном назначении АЛК в течение трех недель [21]. В исследованиях SYDNEY1 SYDNEY2, в которых оценивали эффективность внутривенной и таблетированной форм ТК, зафиксирована положительная динамика в отношении не только невропатической боли, но и объективных неврологических симптомов (чувствительные нарушения, изменение рефлексов, мышечная сила), что свидетельствует об улучшении функции периферических нервов [18, 19].

Пероральный прием АЛК также улучшает вариабельность сердечного ритма при кардиальной автономной невропатии. Так, в исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie Study) на фоне применения АЛК 800 мг/сут в течение четырех месяцев установлено статистически значимое увеличение вариабельности частоты сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) [22].

Берлитион (Берлин-Хеми/А. Менарини), содержащий ТК, зарекомендовал себя как препарат с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью. При лечении пациентов с ДПН следует придерживаться двухступенчатой терапии. На первой ступени назначается Берлитион в дозе 600 мг внутривенно капельно в течение 15 дней, на второй – Берлитион в дозе 600 мг (две таблетки по 300 мг) один раз в день утром натощак в течение 2–4 месяцев. Пища может снижать максимальную концентрацию АЛК в плазме и увеличивать время установления пика концентрации препарата в крови, поэтому таблетированную форму препарата рекомендуют принимать за 30 минут до еды.

Длительный прием Берлитиона ассоциируется с болезнью-модифицирующим эффектом, то есть приводит к замедлению прогрессирования заболевания. Такой вывод сделан на основании результатов четырехлетнего приема АЛК пациентами с ДПН. Статистически значимые различия между исследуемой группой и группой плацебо зарегистрированы при оценке объективных неврологических симптомов по шкале NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limb, шкала невропатической симптоматики в ногах). Так, у пациентов, принимавших АЛК, пока-



затель мышечной силы был выше, чем у пациентов, получавших плацебо. Данное исследование также продемонстрировало хороший профиль безопасности длительного приема АЛК [23].

Назначение АЛК оправданно и у пациентов с COVID-19 в остром периоде заболевания. АЛК улучшает функцию эндотелия, восстанавливая активность синтазы оксида азота эндотелия, улучшает функцию митохондрий, поддерживает гомеостаз тканей в критической ситуации и, увеличивая уровень восстановленного глутатиона, косвенно укрепляет иммунную систему.

Опубликовано небольшое исследование М. Zhong и соавт., посвященное оценке эффективности АЛК у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [24]. Больные были рандомизированы на две группы. Девять пациентов получали стандартную терапию и плацебо, восемь – стандартную терапию и АЛК 1200 мг внутривенно в течение семи дней. Через 30 дней наблюдения в группе АЛК выжило почти в три раза больше пациентов, чем в группе плацебо (62,5 и 22% соответственно).

При болевой форме ДПН при лечении невропатического болевого синдрома препаратами выбора являются прегабалин, габапентин, дулоксетин [9, 25]. Но назначать их, особенно лицам пожилого возраста, следует осторожно из-за развития возможных нежелательных побочных эффектов.

Клинический случай

Пациентка С., 40 лет, страдает СД 2-го типа с 2014 г. В течение пяти лет принимала метформин 2000 мг/сут. В 2019 г. добавлен инсулин 12 ЕД на ночь. На фоне терапии периодически отмечалось повышение уровня глюкозы до 10–13 ммоль/л, клинических признаков ДПН и других неврологических осложнений не отмечалось. В декабре 2020 г. пациентка заболела COVID-19 (подтвержден ПЦР). В течение семи дней находилась на амбулаторном лечении (антибиотики, антикоагулянты), но из-за ухудшения состояния (повышение температуры тела, кашель, одышка) была госпитализирована в одну из московских клиник. При проведении компьютерной томографии (КТ) грудной клетки выявлена двусторонняя пневмония (КТ2). На третий день госпитализации у пациентки отмечалась кома смешанного генеза (гипергликемическая, гипоксическая), в развитии которой, вероятно, сыграла роль гормонотерапия. После выхода из комы, которая продолжалась десять дней, у пациентки развились интенсивные (6–8 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) тянущие боли по наружной поверхности бедер, а также в голених и стопах в виде жжения, стреляющих болей, покалывание в кистях, усиливающиеся в ночное время. Из-за болей в стопах пациентке было трудно наступать на ноги, ходить («как будто один сплошной мозоль»). Когда пациентка немного окрепла и начала ходить, она отметила выраженную общую слабость, головокруже-

ние несистемного характера и потемнение в глазах при перемене положения тела, после приема пищи и душа. Из-за болей нарушился сон. На 12-й день нахождения в стационаре у больной развилась правосторонняя пирамидная недостаточность (оживление сухожильных рефлексов справа, непостоянный симптом Бабинского справа, положительная проба Барре в правых конечностях). КТ головного мозга показала ишемический очаг в бассейне корковых ветвей левой средней мозговой артерии. После выписки пациентка проходила лечение амбулаторно. По поводу интенсивных болей в конечностях были назначены габапентин (900 мг/сут), флувоксамин, витамины группы В. В связи с сохраняющимся головокружением несистемного характера при перемене положения тела, которое расценивалось как побочный эффект габапентина, препарат был отменен.

Соматический статус: пониженное питание. Артериальное давление (АД) в положении лежа – 116/70 мм рт. ст., стоя (через три минуты) – 85/65 мм рт. ст. (ортостатическая проба положительная). Синусовая тахикардия (ЧСС – 92 уд/мин).

Неврологический статус: черепно-мозговые нервы – рефлексы орального автоматизма. Сила в мышцах рук и ног достаточная. Сухожильные рефлексы на руках средней живости, на ногах снижены. Патологических знаков нет. Нарушение поверхностной чувствительности в виде гипералгезии, гиперестезии, аллодинии, снижения температурной чувствительности в зоне иннервации наружного кожного нерва бедра с двух сторон, с уровня колен, гипералгезии в кистях. Глубокая чувствительность на нижней границе нормы: вибрационная чувствительность у основания большого пальца стопы 5,5–6б.

Инструментальные методы обследования. Электрокардиограмма: неспецифические изменения миокарда. Эхокардиография: глобальная и локальная систолическая функция левого желудочка не нарушена. Уплотнение корня, стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Диастолическая дисфункция левого желудочка 1-го типа. Митральная недостаточность 1-й степени. Трикуспидальная недостаточность 1-й степени. ЭНМГ: аксональный характер поражения чувствительных волокон нервов ног.

Консультация кардиолога. Гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3.

На основании клинических симптомов и результатов обследований установлен клинический диагноз: острая болевая симметричная диабетическая полиневропатия. Кардиальная автономная диабетическая невропатия. Невропатия наружного кожного нерва бедра с двух сторон. Острое нарушение мозгового кровообращения в корковых ветвях средней мозговой артерии (лакунарный инфаркт).

Пациентке дополнительно к принимаемым препаратам (Ксарелто 20 мг, Беталок ЗОК 25 мг, нейромидин (20 мг) по одной таблетке один раз в день, инсулин) назначили Берлитион в дозе 600 мг



внутривенно в течение 15 дней, затем – внутрь в дозе 600 мг утром, за полчаса до еды. Кроме того, в связи с интенсивными болями повторно назначен габапентин 900 мг/сут с постепенным увеличением до 180 мг/сут, витамины группы В, рекомендованы немедикаментозные методы лечения ортостатической гипотензии (увеличение потребления жидкости и соли, ношение эластичных чулок, сон с приподнятым изголовьем) [26]. На фоне лечения уменьшились проявления ортостатической гипотензии, но болевой синдром снизился до 46 по ВАШ, в связи с чем был добавлен препарат дулоксетин в 60 мг/сут. Через два месяца пациентка была повторно осмотрена. На фоне терапии значительно регрессировал болевой синдром, сохранялась тахикардия покоя, по поводу чего продолжен прием препарата Беталок ЗОК. Отменены витамины группы В, габапентин. Пациентка продолжила прием Берлитиона 600 мг/сут утром и дулоксетина 60 мг/сут.

Таким образом, у пациентки на фоне декомпенсации СД, спровоцированной острой инфекцией COVID-19 и приемом ГКС, развились острая болевая диабетическая полиневропатия, мононевропатия наружного кожного нерва бедра и кардиальная автономная невропатия в виде тахикардии покоя и ортостатической гипотензии. Ортостатическая гипотензия, инвалидизирующая пациентку, существенно регрессировала на фоне лечения Берлитионом. Однако для купирования выраженных невропатических болей потребовалось комбинированное лечение габапентином и дулоксетином.

Кроме того, у пациентки в остром периоде COVID-19 развился лакунарный инсульт, симптомы которого регрессировали в течение трех дней.

Вторичная профилактика ишемического инсульта на фоне СД включает в себя:

- поддержание нормогликемии (коррекция образа жизни, гипогликемическая терапия);

- контроль АД (целевой уровень АД у пациентов с СД должен быть менее 130/80 мм рт. ст.);
- антиагрегантную терапию.

В качестве антиагрегантной терапии рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) от 75 до 325 мг/сут, что способствует снижению риска повторного инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти у пациентов с СД.

Дипиридамола (Курантил) в отличие от АСК не оказывает повреждающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, поэтому может быть также рекомендован в качестве антиагрегантного средства.

В национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2017 г. комбинация дипиридамола и АСК является предпочтительной у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (уровень доказательности IA) [27].

С целью профилактики вторичного ишемического инсульта пациентке была назначена комбинация аспирина 50 мг/сут и дипиридамола 225 мг/сут.

Заключение

Сахарный диабет является фактором риска более тяжелого течения инфекции, вызванной COVID-19. В то же время собственно инфекция может служить провоцирующим фактором неврологических осложнений СД со стороны как периферической, так и центральной нервной системы. Острая болевая ДПН развивается на фоне неконтролируемой гипергликемии в остром периоде COVID-19. Поражение автономных нервов, иннервирующих сердце и сосуды, способно привести к тахикардии покоя и ортостатической гипотензии. Назначение препаратов АЛК (Берлитион) пациентам с ДПН оправданно на любой стадии инфекционного процесса. Рекомендуется последующий длительный прием препаратов. *

Литература

1. Divani A.A., Andalib S., Biller J. et al. Central nervous system manifestations associated with COVID-19 // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2020. Vol. 20. № 12. P. 1–20.
2. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 8. P. 1708–1720.
3. Guo W., Li M., Dong Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020.
4. Wang F., Wang H., Fan J. et al. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia // *Gastroenterology.* 2020.
5. Hoffman M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* 2020. Vol. 181. № 2. P. 271–280.e8.
6. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020.
7. Zhou J., Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better care // *Metabolism.* 2020.
8. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 1. P. 136–154.
9. Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н. и др. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов // *Сахарный диабет.* 2019. Т. 22. № 4. С. 305–327.



10. Мозолевский Ю.В. Заболевания периферической нервной системы (практическое руководство). М., 2019.
11. Зиновьева О.Е., Ахмеджанова Л.Т., Остроумова Т.М. и др. Ранняя диагностика вегетативной невропатии в амбулаторной практике // Нервные болезни. 2020. № 4. С. 69–74.
12. Shoutan K., Vanichkachorn G., Cheshire W.P. et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience // Clin. Auton. Res. 2021. Vol. 31. № 3. P. 385–394.
13. Kloka F.A., Kruipb M., van der Meerc N. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thromb. Res. 2020. Vol. 191. P. 145–147.
14. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // Thromb. Res. 2020. Vol. 191. P. 9–14.
15. Dewanjee S., Bhattacharjee N., Dihingia A. et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets // Eur. J. Pharmacol. 2018. Vol. 833. P. 472–523.
16. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid (ALADIN study) // Diabetologica. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
17. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III study). ALADIN III Study Group. Alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
18. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy the SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
19. Ametov A., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: The SYDNEY trial // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
20. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha lipoic acid in diabetic neuropathy // Free Radic. Res. 1999. Vol. 31. № 3. P. 171–179.
21. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
22. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
23. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
24. Zhong M., Sun A., Xiao T. et al. A randomized, single-blind, group sequential, active-controlled study to evaluate the clinical efficacy and safety of alpha-lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // MedRxiv. 2020.
25. Ziegler D. Diabetic polyneuropathy // Internist (Berl). 2020. Vol. 61. № 3. P. 243–253.
26. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строчков И.А. и др. Алгоритмы диагностики и лечения хронических вегетативных невропатий // Нервные болезни. 2019. № 3. С. 48–54.
27. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 6. С. 7–122.

Management of Patients with Diabetic Polyneuropathy During the COVID-19 Pandemic

L.T. Akhmedzhanova, PhD, Ye.V. Yermilova, T.A. Yanakayeva, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Luiza T. Akhmedzhanova, luiziana78@mail.ru

The pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus, along with the treatment of the disease itself, determined the relevance of the discussion on other diseases, the course of which may become complicated against the background of infection. One of these diseases is diabetes mellitus (DM). Infection of patients with DM with the SARS-CoV-2 virus can serve as the trigger for the development of neurological complications, such as acute pain neuropathy, autonomic neuropathy, strokes and cognitive impairment. The article presents a clinical case of a patient with DM who, against the background of SARS-CoV-2 infection, acutely developed acute pain and cardiac autonomic neuropathy, as well as lacunar stroke. Complications in patients with diabetes with COVID-19 develop both against the background of the pathogenic effects of the SARS-CoV-2 virus on the body and treatment, in particular with glucocorticosteroids. The article discusses the clinical symptoms of neurological disorders of DM, current recommendations for the examination and treatment of patients and the significance of pathogenetic therapy with alpha-lipoic acid.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, diabetes mellitus, diabetic pain polyneuropathy, autonomous diabetic polyneuropathy, ischemic stroke, alpha lipoic acid, Berlithion



Школа по терапии инсульта

В целях повышения профессиональной подготовки врачей неврологов, нейрохирургов, врачей других специальностей 18–20 марта 2021 г. была организована очередная научно-практическая конференция неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа РФ «XIX Северная школа». В рамках мероприятия, организованного при поддержке ЗАО «Фирма Евросервис», прозвучали доклады, посвященные современным методам лечения инсульта.

Терапия ишемического инсульта болюсным тромболитическим препаратом с фиксированной дозировкой. Рандомизированное клиническое исследование ФРИДА

Доклад главного невролога Комитета по здравоохранению Ленинградской области, заведующей неврологическим отделением для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», к.м.н. Натальи Владимировны ЖУКОВСКОЙ был посвящен анализу результатов рандомизированного клинического исследования ФРИДА, в котором изучали свойства тромболитиков.

В исследовании приняли участие 336 пациентов и 137 врачей из 18 российских городов. Длительность наблюдения составила два года (с марта 2017 по март 2019 г.). Дизайн исследования предусматривал рандомизацию пациентов методом «конвертов» (блочная рандомизация). Принцип блочной рандомизации соответствовал принципу проведения исследования ECASS 2008 г. Было скринировано всего 385 пациентов, из них на две равнозначные группы Актилизе и Фортелизина рандомизировано 336 больных. Все они завершили исследование. Исследователи не имели доступа к рандомизационной последовательности и выбирали «конверт» исходя из последовательности включения пациента в исследование от наименьшего.

Первоочередным критерием включения пациентов в исследование служил верифицированный диаг-

ноз ишемического инсульта с давностью развития симптоматики не более 4,5 часа до начала тромболитической терапии. В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше. Во втором варианте протокола указывалось, что к включению в исследование пациентов старше 80 лет необходимо подходить с осторожностью. Это соответствовало клиническим рекомендациям по тромболитической терапии ишемического инсульта 2017 г. Обязательным требованием было наличие подписанного датированного информированного согласия пациента на участие в исследовании, а также на использование надежных методов контрацепции во время исследования и в течение трех недель после его завершения. Первичная конечная точка эффективности – хорошее функциональное восстановление на 90-й день после развития острого нарушения мозгового кровообращения (оценка по шкале Рэнкина 0–1 балл). Вторичная комбинированная конечная точка эффективности на 90-й день, кроме оценки по шкале Рэнкина 0–1 балл, включала индекс по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 0–1 балл и индекс Бартел 95 баллов и выше. Дополнительным критерием эффективности служил балл NIHSS через 24 часа и 90 дней от развития симптоматики.

Критерии оценки безопасности: смертность от всех причин на 90-й день, все случаи геморрагической трансформации. Отдельно фиксировались случаи симптомной геморрагической трансформации и количество серьезных нежелательных явлений и всех нежелательных явлений по органам и системам.

Сравниваемые препараты Актилизе и Фортелизин характеризуются тромболитическим действием и являются активаторами плазминогена, но имеют существенные различия. Актилизе (алтеплаза) – рекомбинантный человеческий тканевый активатор плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA). Фортелизин – рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность неиммунной стафилокиназы, состоит из 138 аминокислот. Молекула Актилизе более крупная, в ее состав входит свыше 500 аминокислот. Оба препарата реализуют тромболитическое действие через активацию плазминогена, превращая его в плазмин. Однако Актилизе взаимодействует как с альфа-, так и с гамма-плазминогеном, Фортелизин реализует свое действие только через гамма-плазминоген. Способы введения и дозы исследуемых препаратов также различны. В ходе исследования препарат Фортелизин вводили внутривенно струйно, в виде однократного болюса в дозе 10 мг (два флакона), независимо от массы тела пациента. Что касается Актилизе, его доза зависит от массы тела, максимальная доза не должна превышать



Сателлитный симпозиум ЗАО «Фирма Евросервис»

90 мг. Введение 10% дозы Актилизе осуществляли струйно в течение одной минуты, затем 90% дозы – внутривенно инфузионно в течение 60 минут с помощью шприцевого дозатора/инфузомаата.

Пациенты обеих групп по демографическим, антропометрическим, временным характеристикам от начала развития симптоматики до проведения тромболитической терапии и первичным неврологическим характеристикам были сравнимы и фактически идентичны. Незначительные отличия касались локализации ишемического очага. Так, в группе Фортелизина было больше пациентов с инсультом в бассейне правой средней мозговой артерии, а в группе Актилизе – пациентов с ишемическим инсультом в левой средней мозговой артерии и вертебробазиллярном бассейне.

У пациентов с инсультом часто имеют место сопутствующие заболевания. В исследовании ФРИДА анализировали характеристики пациентов с инсультом по наличию сопутствующей патологии. В группе Фортелизина преобладали пациенты с ишемической болезнью сердца, мерцательной аритмией, в группе Актилизе – пациенты с сахарным диабетом. Кроме того, небольшие отличия отмечались в отношении подтипов ишемического инсульта: в группе Фортелизина превалировал кардиоэмболический инсульт, в группе Актилизе – атеротромботический.

Ведущим критерием оценки эффективности терапии, в соответствии с рекомендациями Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organization, ESO) 2021 г., считается функциональный результат терапии, в том числе смерть по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). В исследовании ФРИДА для определения эффективности препаратов приоритетной считалась оценка по шкале Рэнкина.

Анализ функциональных результатов исследования продемонстрировал, что в группе Фортелизина

отличный функциональный исход (по шкале Рэнкина 0–1 балл) отмечался у 50% пациентов. В группе Актилизе аналогичный показатель составил чуть более 40%.

Фортелизин показал высокую эффективность. Через три месяца хорошая функциональная активность наблюдалась у 68,5% пациентов.

Кроме того, в группе Фортелизина на 90-й день от развития инсульта зафиксирована более низкая летальность по сравнению с группой Актилизе – 10,1 против 14,3% соответственно. При этом на фоне лечения Фортелизином зарегистрирована не только низкая летальность, но и низкий риск развития симптомной геморрагической трансформации (3%) (рис. 1).

Исследователи проанализировали частоту серьезных нежелательных явлений на фоне тромболитической терапии. В группе Фортелизина таковые имели место в 13,1% случаев, в группе Актилизе – в 22%. Отмечалась существенная разница по количеству пациентов с отеком головного мозга и тромбозом легочной артерии: в группе Фортелизина данные осложнения развивались почти в два раза реже (рис. 2).

Показатели эффективности Фортелизина в исследовании ФРИДА превысили данные ряда других рандомизированных исследований ишемического инсульта. Так, в группе Фортелизина достигнута не только первичная конечная точка. Высокие показатели эффективности наблюдались по всем оцениваемым грациям.

В рамках наблюдения анализировали эффективность и безопасность исследуемых препаратов в зависимости от локализации инсульта. Установлено, что у пациентов обеих групп с локализацией ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии результаты терапии фактически сравнимы. У пациентов с поражением бассейна левой средней мозговой артерии

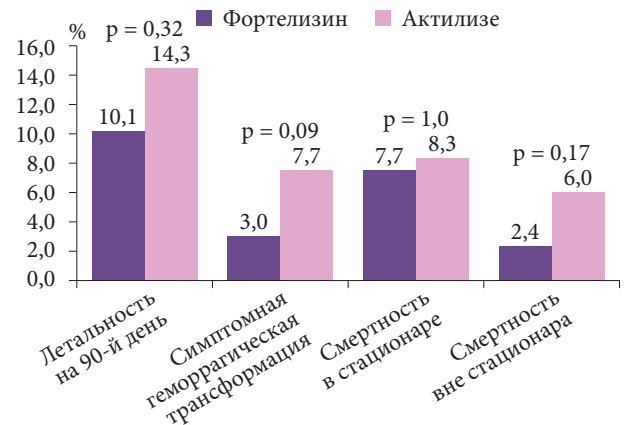
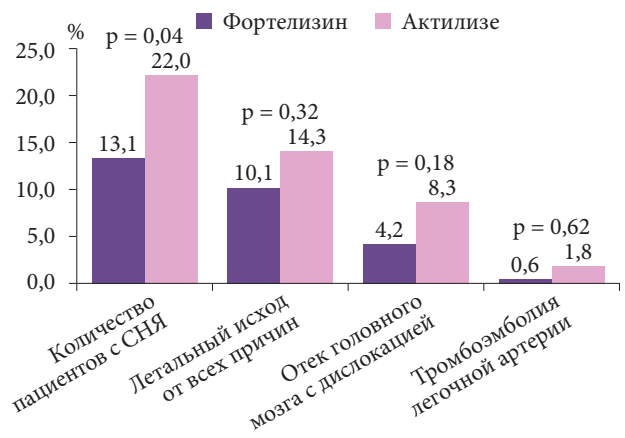


Рис. 1. Эффективность Фортелизина в отношении показателей летальности и риска развития симптомной геморрагической трансформации



СНЯ – серьезные нежелательные явления.

Рис. 2. Частота развития серьезных нежелательных явлений на фоне применения Фортелизина и Актилизе

эффективность Актилизе была чуть ниже по сравнению с Фортелизином – 37,5 против 51,3% соответственно. Отличный функциональный исход к 90-му дню лечения Фортелизином зафиксирован у 57,1% больных с локализацией инсульта в вертебробазиллярном бассейне. В группе Актилизе только 35,3% пациентов достигли функционального восстановления к 90-му дню терапии (рис. 3).

Фортелизин продемонстрировал эффективность при всех подтипах ишемического инсульта по классификации TOAST (Trial of Organization in Acute Stroke Treatment) со значимым преобладанием при лакунарном инсульте. К 90-му дню



Межрегиональная научно-практическая конференция неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа РФ «XIX Северная школа»

терапии отмечалось уменьшение частоты летальности на фоне применения Фортелизина у пациентов с атеротромботическим инсуль-

том и инсультом неопределенной (множественной) этиологии. Летальные исходы среди пациентов с кардиоэмболическим инсультом

в группах Фортелизина и Актилизе зарегистрированы в 15 и 22,2% случаев соответственно (рис. 4). В целом Фортелизин в фиксированной дозе 10 мг продемонстрировал равнозначную эффективность у пациентов с разной массой тела, тогда как в группе препарата Актилизе, доза которого зависит от массы тела, такой равномерности в эффективности не наблюдалось (рис. 5).

Таким образом, в исследовании подтверждена гипотеза «не меньшей эффективности» (non-inferiority) Фортелизина по сравнению с препаратом Актилизе. Фортелизин признан безопасным по количеству смертельных исходов от всех причин и симптомной геморрагической трансформации к 90-му дню после острого нарушения мозгового кровообращения. В условиях клинической практики очевидно преимущество Фортелизина в силу отсутствия требований взвешивания, подключения инфузомата. Препарат вводится однократным болюсом в течение 10 секунд в дозе 10 мг независимо от массы тела пациента.

На основании данных исследования ФРИДА в инструкцию по применению препарата Фортелизин внесены дополнения. Теперь показанием к его назначению является не только острый инфаркт миокарда (в первые шесть часов), но и ишемический инсульт в первые 4,5 часа после возникновения симптомов заболевания.

В заключение Н.В. Жуковская подчеркнула, что новый отечественный фибринселективный тромболитический препарат Фортелизин зарекомендовал себя как эффективное и безопасное лекарственное средство. Безусловно, уникальные свойства препарата Фортелизин открывают большие перспективы для его применения в неврологической практике. Необходимо проведение дальнейших масштабных исследований возможностей препарата у больных с острым нарушением мозгового кровообращения.

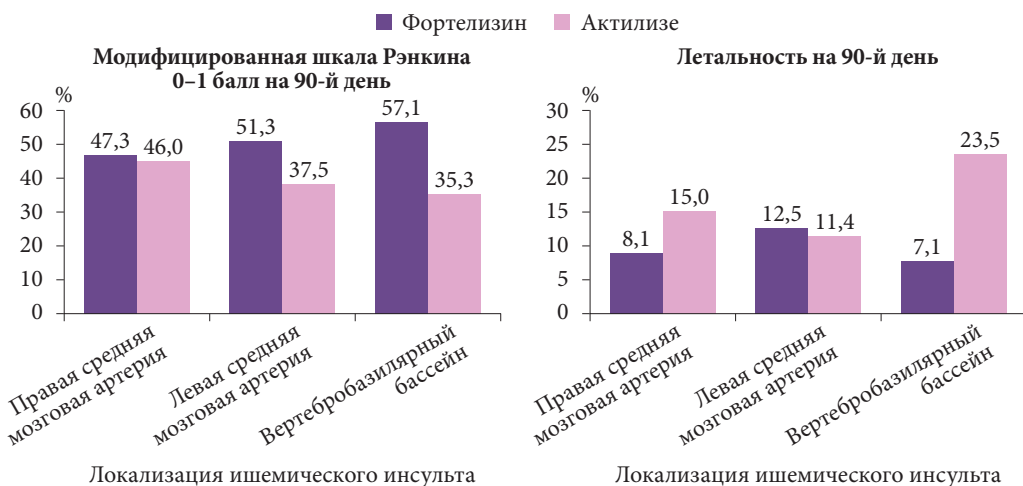


Рис. 3. Эффективность и безопасность Фортелизина и Актилизе в зависимости от локализации ишемического инсульта

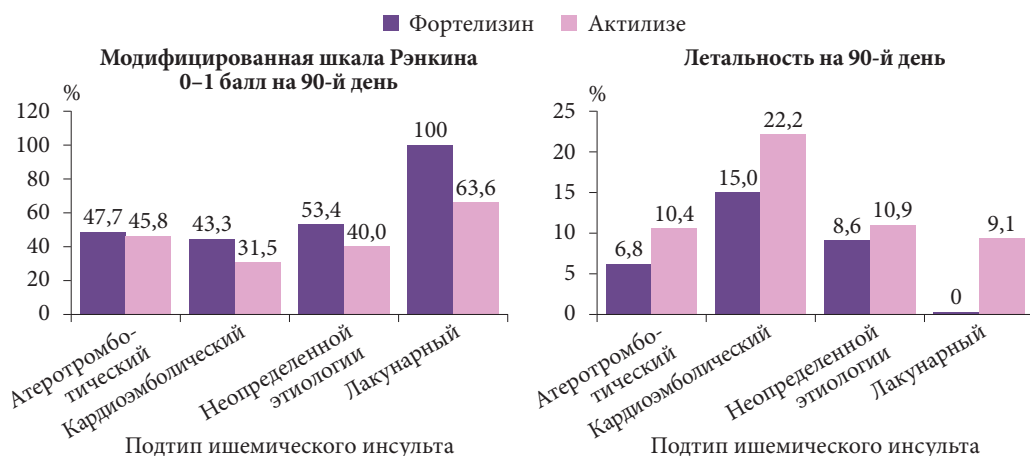


Рис. 4. Эффективность и безопасность Фортелизина и Актилизе в зависимости от подтипа ишемического инсульта по классификации TOAST

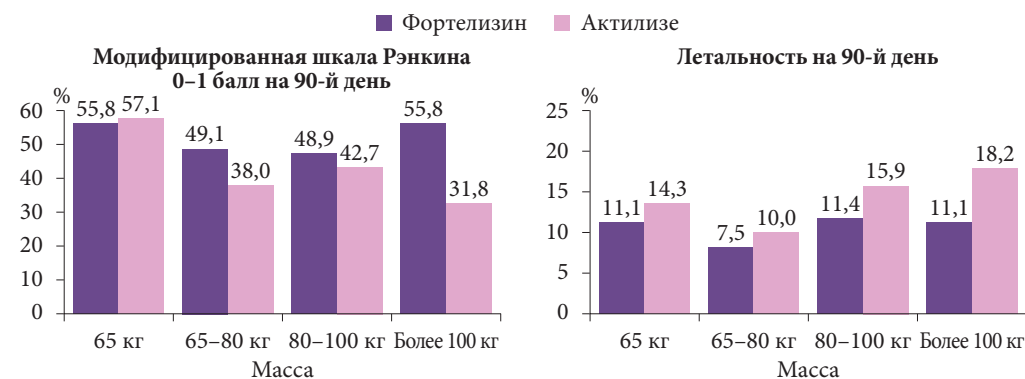


Рис. 5. Эффективность и безопасность Фортелизина и Актилизе в зависимости от массы тела



Сателлитный симпозиум ЗАО «Фирма Евросервис»

Современная тромболитическая терапия – этапы развития методов реперфузии

Одним из методов специфического лечения инсульта является реперфузионная терапия, направленная на улучшение кровоснабжения области ишемического повреждения вещества головного мозга. В начале своего выступления анестезиолог, реаниматолог, заведующая отделением нейрореанимации ГБУЗ «Городская больница № 26» (Санкт-Петербург) Ольга Сергеевна КОКОЕВА рассказала об этапах развития методов реперфузии.

В 1933 г. W.S. Tillet впервые обнаружил фибринолитическую активность стрептококков. В ходе дальнейших исследований из культуры гемолитических стрептококков был получен фермент с фибринолитическими свойствами – стрептокиназа.

Первый опыт применения реперфузионной терапии при инфаркте миокарда и ишемическом инсульте относится к 1950–60-м гг. В 1961 г. по инициативе профессора Д.Г. Шефера были сформированы специализированные неврологические бригады скорой медицинской помощи для лечения больных с инсультом. С 1970-х гг. реперфузионную терапию начали проводить в домашних условиях.

Долгие годы возможности тромболитической терапии как метода лечения ишемического инсульта были ограничены из-за отсутствия четкой клинической дифференциальной диагностики между ишемическим повреждением головного мозга и внутримозговым кровоизлиянием, являющимся противопоказанием к проведению тромболитической терапии. С появлением в 1974 г. первого компьютерного томографа открылись новые возможности для получения дополнительной информации о состоянии пациента. Это позволило усовершенствовать методы диагностики и лечения.

В 1976 г. профессор Е.И. Чазов впервые применил реперфузион-

ную терапию при инфаркте миокарда, что ознаменовало начало нового этапа в лечении данного заболевания.

В 1983 г. был открыт рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (rt-PA).

Активное изучение возможностей тромболитической терапии продолжалось в 1990-е гг. В 1992 г. признали необходимость обязательного проведения компьютерной томографии (КТ) головного мозга до начала реперфузионной терапии. В 1996 г. после появления результатов исследования NINDS Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило назначение реперфузионной терапии при ишемическом инсульте. NINDS было первым рандомизированным плацебоконтролируемым исследованием, результаты которого подтвердили эффективность и безопасность системной тромболитической терапии с использованием rt-PA в первые три часа от момента развития инсульта. В Европе реперфузионная терапия была одобрена в 2002 г. после проведения рандомизированных плацебоконтролируемых исследований ECASS-1 и ECASS-2, в которых оценивали безопасность и эффективность применения rt-PA в разных дозах в течение шести часов от начала развития ишемического инсульта.

В России реперфузионная терапия при ишемическом инсульте была разрешена в 2005 г. В 2009 г. после завершения исследования ECASS-3 окно для реперфузионной терапии расширилось до 4,5 часа после инсульта. По данным исследования ECASS-3, применение rt-PA до 4,5 часа от начала заболевания увеличивает количество благоприятных функциональных исходов по сравнению с плацебо. На основании результатов исследования ECASS-3 были пересмотрены евро-

пейские и американские рекомендации по лечению ишемического инсульта, в частности увеличена продолжительность терапевтического окна до 4,5 часа. В Российской Федерации соответствующие изменения в инструкцию к препарату алтеплаза были внесены в 2011 г., после чего выполнение системной тромболитической терапии стало возможно в первые 4,5 часа после развития заболевания.

Следующим этапом развития методов реперфузии при ишемическом инсульте стало открытие в 2015 г. возможностей механической тромбэкстракции с использованием стент-ретриверов.

В настоящее время выделяют два наиболее эффективных метода реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания, направленные на восстановление кровотока в пораженном сосуде, – химический и механический. Химическая реперфузионная терапия включает внутривенный тромболизис в виде болюсно-инфузионных и болюсных препаратов, механическая – тромбоземболэктомия, тромбаспирацию и тромбэкстракцию.

В феврале 2021 г. были опубликованы клинические рекомендации ESO с обновлениями, основанными на результатах последних исследований. По данным метаанализа, тромболизис существенно увеличивает шансы на отличный результат (отсутствие симптомов или инвалидизирующих симптомов с оценкой по mRS 0–1) через три месяца. При этом более раннее лечение (до трех часов) имеет значительное преимущество.

Показания для применения реперфузионной терапии расширяются. По мнению экспертов ESO, для пациентов с ишемическим инсультом длительностью 4,5–9 часов (при известном времени начала) и несоответствием ядра/перфузии, по данным КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ), которым механическая тромбэктомия не показана или не планируется, рекомендован внутривенный тромболизис. Реперфузионная те-



рапия назначается при улучшении неврологической симптоматики, если сохраняется инвалидизирующий дефицит. Кроме того, эксперты не рекомендуют откладывать начало реперфузионной терапии в ожидании дальнейшего улучшения и эффекта тромболитической терапии перед проведением внутрисосудистой тромбэкстракции.

В рекомендациях ESO отражены показания для терапии пациентов с неизвестным временем начала инсульта. Пациентам с острым ишемическим инсультом после пробуждения ото сна при несоответствии данных МРТ в режиме DWI и FLAIR (выявление очага на МРТ в режиме DWI и его отсутствие в режиме FLAIR), которыми механическая тромбэктомия не показана или не планируется, рекомендовано проведение внутривенного тромболитика.

В обновленных европейских рекомендациях по лечению инсульта представлены рекомендации по уменьшению противопоказаний для тромболитической терапии. Так, пациентам старше 80 лет с острым ишемическим инсультом продолжительностью менее 4,5 часа разрешено проведение внутривенного тромболитика. При этом внутривенный тромболитик также показан пациентам с острым ишемическим инсультом продолжительностью менее 4,5 часа с известной предынсультной гипертензией.

Кроме того, расширились показания к назначению антикоагулянтов. По мнению экспертов, пациентам с острым ишемическим инсультом продолжительностью менее 4,5 часа, которые использовали новые оральные антикоагулянты в течение последних 48 часов до начала инсульта и у которых активность анти-Ха менее 0,5 Ед/мл или тромбиновое время менее 60 секунд, следует назначать внутривенный тромболитик. В этом случае необходимо выполнить ряд обязательных требований, касающихся:

- сбора информации о факте получения антикоагулянтной терапии, конкретном получаемом препарате, времени приема последней дозы. При наличии у пациента выраженного неврологического дефицита в виде тотальной афазии на вопросы врача должен ответить родственник больного;
- срочного определения релевантных параметров системы гемостаза, отражающих наличие антикоагулянтного эффекта соответствующего препарата;
- оценки функции почек на фоне применения антикоагулянтов. Рекомендуются метод оценки функции почек – клиренс креатинина по Кокрофту – Голту;
- выполнения внутривенного тромболитика на фоне нормальной функции почек при наличии убедительных данных о том, что последняя доза препарата принята более 48 часов назад.

Расширяются показания к назначению тромболитической терапии в сторону уменьшения дефицита по NIHSS с 0 до 5 баллов. Пациентам с острым легким инвалидизирующим ишемическим инсультом продолжительностью менее 4,5 часа рекомендован внутривенный тромболитик. Необходимо помнить, что любой сохраняющийся неврологический дефицит впоследствии мешает пациенту выполнять основные повседневные или профессиональные обязанности¹.

В отдельных случаях целесообразно рассмотреть возможность проведения внутривенного тромболитика у пациентов с острым ишемическим инсультом продолжительностью менее 4,5 часа и тяжестью по NIHSS более 25 баллов. Внутривенный тромболитик можно проводить пациентам с острым ишемическим инсультом продолжительностью менее 4,5 часа, у которых в момент начала инсульта наблюдались судороги, при условии, что исключена ими-

тация инсульта или значительная травма головы. Тромболитическую терапию назначают, если есть основания предполагать, что судороги и неврологический дефицит связаны именно с острой ишемией.

Особого внимания заслуживает вопрос применения тромболитической терапии у коморбидных больных. В современных обновленных рекомендациях по лечению инсульта сказано, что внутривенный тромболитик можно проводить пациентам с острым ишемическим инсультом продолжительностью менее 4,5 часа с мультиморбидностью, слабостью или предынсультной инвалидностью. Однако применение тромболитической терапии у коморбидных пациентов имеет свои особенности и ограничения. Прежде всего они касаются пациентов с опухолями в полости черепа. При наличии опухолей, происходящих из клеток головного мозга, тромболитическая терапия противопоказана. В то же время опухоль, происходящая из клеток окружающих тканей, не является противопоказанием к назначению тромболитической терапии. Следует отметить, что проведение внутрисосудистой тромбэкстракции (ВСТЭ) возможно при любых опухолях в полости черепа.

Реперфузионная терапия разрешена при любом типе сахарного диабета и его осложнениях. При этом уровень гликемии должен находиться в пределах от 2,8 до 22,2 ммоль/л.

При сочетании инфаркта миокарда и ишемического инсульта тромболитическая терапия проводится в дозах, соответствующих протоколу ишемического инсульта, с последующим чрескожным коронарным вмешательством. Необходимо помнить, что тромболитическая терапия противопоказана при недавнем (три месяца) инфаркте миокарда.

Пациенты группы гемодиализа также имеют возможность полу-

¹ Levine S.R., Khatri P., Broderick J.P. et al. Review, historical context, and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: part 1: rapidly improving stroke symptoms // Stroke. 2013. Vol. 44. № 9. P. 2500–2505.



Сателлитный симпозиум ЗАО «Фирма Евросервис»

чить тромболитическую терапию при нормальном активированном частичном тромбопластиновом времени. Выполнение ВСТЭ этим пациентам не противопоказано.

Как известно, особую группу пациентов в неврологической практике составляют беременные. В научных публикациях описано около 30 случаев применения методов тромболитической терапии у беременных. Частота осложнений была сопоставима с таковой у небеременных, неблагоприятного влияния на плод не отмечалось. Тем не менее, согласно российскому протоколу лечения инсульта, беременность – строгое противопоказание к назначению тромболитической терапии².

При наличии показаний и отсутствии противопоказаний вводить тромболитик следует сразу после получения результатов КТ. Определение лабораторных показателей не должно препятствовать выполнению КТ-ангиографии (КТ-АГ) и/или старту тромболитической терапии, если нет клинических оснований подозревать противопоказания, исключаемые с помощью лабораторных тестов.

Конечно, в реальной клинической практике выполнение тромболитической терапии при проведении КТ сопряжено с некоторыми сложностями. В частности, в ряде кабинетов отсутствуют условия для разведения препарата, весы для взвешивания больного. Но современная анестезиология/реаниматология позволяет решить эти вопросы в считанные секунды.

КТ-АГ выполняется сразу после болюса тромболитика и одновременно с введением дозы препарата, если схема введения тромболитика предполагает последующую инфузию. КТ-АГ проводится по стандартной методике с учетом того, что должна быть визуализирована анатомия сосудов от дуги аорты до места тромбоза мозговой артерии.

Последнее десятилетие активно ведется поиск новых эффективных тромболитиков. С развитием тромбэктомии все более актуальной становится разработка болюсных тромболитических препаратов. Подтверждение тому – увеличение количества исследований и поиск дозировки теноктеплазы. Теноктеплаза имеет фармакологические преимущества перед алтеплазой: высокая фибринспецифичность, однократная болюсная инъекция. В соответствии с рекомендациями ESO, пациентам с острым ишемическим инсультом продолжительностью менее 4,5 часа и окклюзией крупных сосудов, которые являются кандидатами на механическую тромбэктомию и которым перед тромбэктомией показан внутривенный тромболитик, рекомендовано проведение внутривенного тромболитика с помощью теноктеплазы 0,25 мг/кг.

Накопленные данные показывают, что недостатком активации фибрином rt-PA является фронтоподобный лизис, при котором большая часть rt-PA связывается с первыми микрометрами фибринового сгустка. Как следствие, затрудняется проникновение rt-PA внутрь сгустка, утрачивается возможность лизиса всего сгустка. Такой неравномерный лизис может вызывать реокклюзию.

Отечественными учеными создан препарат генномодифицированной неиммуногенной стафилокиназы Фортелизин. Его молекула меньше молекулы алтеплазы в четыре раза и активируется гамма-плазминогеном и плазмином, что позволяет Фортелизину проникать глубоко в тромб. Благодаря этому свойству увеличивается скорость тромболитика, а также снижается риск реокклюзии частичками тромба³.

Стафилокиназа относится к третьему поколению фибринолитических препаратов и характеризуется высокой фибринселективностью, болюс-

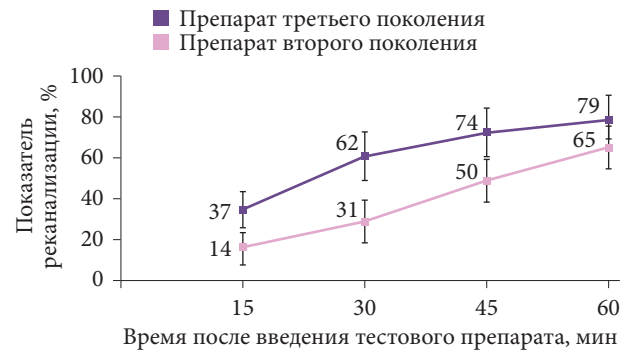


Рис. 6. Сравнение фибринолитических препаратов второго и третьего поколений по показателю реканализации



Рис. 7. Фибринселективность тромболитических препаратов

ной дозировкой, быстрой реперфузией и высокой эффективностью и безопасностью (рис. 6). Она обладает уникальной фибринспецифичностью. Комплекс «стафилокиназа – плазминоген» работает только в присутствии фибрина. В отсутствие тромбоза комплекс быстро нейтрализуется альфа-2-антиплазмином и в таком виде продолжает циркулировать в кровотоке, сохраняя возможность активизации в присутствии фибрина.

Данные последних исследований подтверждают высокую фибринселективность Фортелизина по сравнению с другими тромболитическими препаратами, такими как стрептокиназа, Актилизе, Пуролаза, Метализе. Незначительное снижение фибриногена крови на фоне применения Фортелизина обусловлено его уникальным механизмом фибринолитического действия (рис. 7). *

² Keyser J.D., Gdovinová Z., Uyttenboogaart M. et al. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations // Stroke. 2007. Vol. 38. № 9. P. 2612–2618.

³ Mican J., Toul M., Bednar D., Damborsky J. Structural biology and protein engineering of thrombolytics // Comput. Struct. Biotechnol. J. 2019. Vol. 17. P. 917–938.

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества

-  **Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы
-  **Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону
-  **Собственная оборудованная видеостудия** в Москве
-  **Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников
-  **Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире
-  **Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**
-  **Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

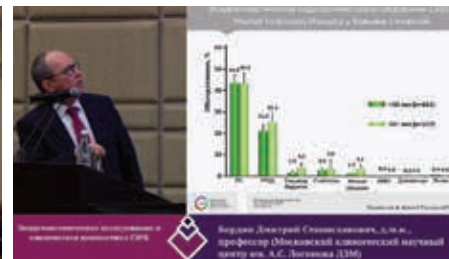


Изображения в 2 окна
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

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

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru



IX ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

25-26 ноября 2021 года | Санкт-Петербург

СЕКЦИИ

Электронейромиография
Электроэнцефалография
Нейрореабилитация
Интраоперационный мониторинг
Транскраниальная магнитная стимуляция
Вызванные потенциалы
Нейроортопедия
Нейросомнология

МАСТЕР-КЛАССЫ

Электронейромиография
Транскраниальная магнитная стимуляция
УЗИ нервов и мышц
Видео-ЭЭГ
Интраоперационный мониторинг
Ботулинотерапия
Джиттер



Формат мероприятия:
очный с трансляцией

Открыта регистрация на сайте:
neuro2021.onfd.ru

Реклама

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ОРГКОМИТЕТА

Лобзин Юрий Владимирович,
д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, академик РАН,
президент ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

АРЛЕВЕРТ®

ДИМЕНГИДРИНАТ 40 МГ+ЦИННАРИЗИН 20 МГ
ТАБЛЕТКИ

Двойной механизм действия против головокружения¹



Лечение симптомов головокружения различного генеза¹

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

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АРЛЕВЕРТ®

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

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

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

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

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**