

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ



ISSN 2073-4034 (Print)
ISSN 2414-9128 (Online)

16

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО
СКЛЕРОЗА В РОССИЙСКОЙ
ПОПУЛЯЦИИ

Genetic markers of amyotrophic
lateral sclerosis in the Russian
population

72

ЛЕКАРСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ
В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ: АКЦЕНТ НА
ПРОТЕКТОРНУЮ ТЕРАПИЮ

Drug safety in real clinical practice:
focus on protective therapy

83

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ
БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА
ТИПА А ПРИ ЦЕНТРАЛЬНОМ
ПРОЗОПАРЕЗЕ

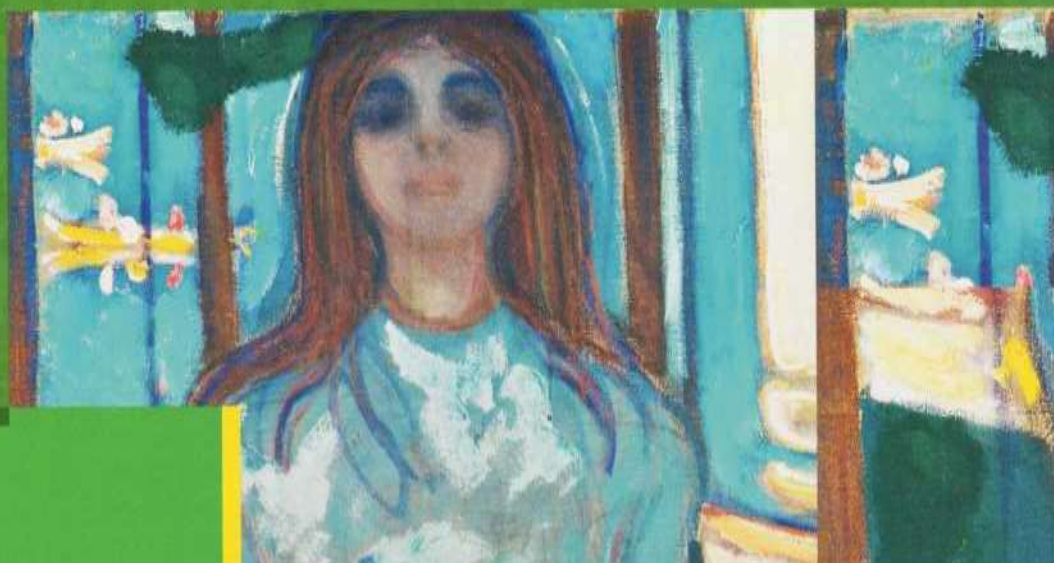
First experience with botulinum
toxin type A in central prosoparesis



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

НЕВРОЛОГИЯ /
КАРДИОЛОГИЯ /
РЕВМАТОЛОГИЯ



03

2022
ТОМ 29

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ
 ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ
 КРОВОТЕЧЕНИЯ
 ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ
 ДИСФУНКЦИЯ
 АТЕРОСКЛЕРОЗ
 АГ
 ИБС
 ХСН

РЕБАГИТ® СПОСОБСТВУЕТ:

- ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЖКТ КРОВОТЕЧЕНИЙ И ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЙ, СВЯЗАННЫХ С АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ^{1, 2, 3}
- УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ – ОДНОГО ИЗ ЗНАЧИМЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ^{4, 5}



ЛП-001831

Ребамипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии: «Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте».⁶

PRO.MED.CS
 Praha a.s.
www.rebagit.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Ткачева О.Н., Мотовилова Ю.В., Алексеева Л.А. и др. Современная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения (системные поражения)». Геронтологический вестник. 2020; 92 (11)
 2. Гривачев В.Б., Губонина И.В., Дроздов В.Л. и др. Особенности ведения нереабилитируемых пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19
 3. Боровакова И.Ю., Буякина М.В. и др. Особенности аспирино-индуцированных гастроинтестинальных кровотечений и их профилактики у больных хронической болезнью сердца и сосудистыми заболеваниями. Фармацевтика. 2020; 19 (2): 246-253
 4. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фармацевтика. 2020; 19 (3): 122-128
 5. Калашникова Д.А., Ткачева О.Н. Функциональная проницаемость кишечной стенки и ее взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (3): 247-254
 6. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (3): 298-307
 Уполномоченный представитель дистрибутора РУ в РФ АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Новорязанская, д. 15, стр. 1. Тел./Факс: (495) 679-07-02, (865) 993-04-15; info@promedics.ru

РЕКЛАМА



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 29 №3 2022



Эдвард Мунк.
Голос (Летняя ночь). 1896.
Холст, масло, 90×119,5 см.
Музей Мунка, Осло

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ОБЗОРЫ

- 10 Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Переверзев А.П., Клепикова М.В., Эбзеева Е.Ю., Дё В.А.** Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. Часть 4. Ошибки применения лекарственных средств и низкая приверженность пациентов к лечению

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 16 Левицкий Г.Н., Захарова Е.Ю., Милованова Н.В., Поляков А.В., Забненкова В.В., Струк М.А.** Генетические маркеры бокового амиотрофического склероза в Российской популяции
- 26 Давыдова К.А., Комаров А.Н.** Когнитивная дисфункция при гипоксической энцефалопатии. Диагностика, профилактика, реабилитация
- 67 Поневежская Е.В., Петрова Е.А., Савина М.А., Кольцова Е.А.** Факторы риска развития апатии после церебрального инсульта с учетом коморбидной психопатологии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 32 Манцаева М.Е., Борисов А.Г., Чернавский С.В., Стремоухов А.А.** Распространенность и диагностическая значимость серологических маркеров целиакии у пациентов с IgA-нефропатией
- 40 Вагина М.А.** Оценка эффективности и переносимости перампанела в дополнительной терапии эпилепсии у соматически здоровых и коморбидных пациентов
- 50 Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Андрущишина Т.Б., Лукина М.В., Фисенко В.П., Сычев Д.А.** Эффективность и переносимость кетопрофена у пациентов с ИБС в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств в зависимости от коморбидного статуса
- 58 Комаров А.Н.** Комплексный подход в коррекции болевого синдрома и нарушений функции поясничного отдела позвоночника у пациентов с хронической формой спондилоартроза в стадии обострения

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

- 72 Трухан Д.И., Иванова Д.С.** Лекарственная безопасность в реальной клинической практике: акцент на протекторную терапию

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- 83 Римкевичус А.А., Люкманов Р.Х., Шалиманова Е.В., Шихкеримов Р.К., Гнедовская Е.В., Супонева Н.А.** Первый опыт применения ботулинического токсина типа А при центральном прозопадозе
- 91 Таранцова А.В.** Особенности ведения и наблюдения «трудного» коморбидного пациента преклонного возраста с осложнениями COVID-19: клинический пример
- 99 Быкова Е.Г., Шкурат А.С., Иванова М.И., Болдуева С.А., Рождественская М.В.** Случай успешного лечения синдрома Дресслера



FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

CONTENTS

VOL. 29 №3 2022



Edvard Munch.
Voice (Summer night). 1896.
Oil on canvas, 90×119.5 cm.
Munch Museum, Oslo

NEWS OF MEDICINE

REVIEWS

- 10** *Sychev D.A., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pereverzev A.P., Klepikova M.V., Ebzeeva E.Yu., De V.A.* Risk factors of drug-induced diseases. Part 4. Medication errors and patient adherence

CLINICAL EXPERIENCE

- 16** *Levitsky G.N., Zakharova E.Yu., Milovanova N.V., Polyakov A.V., Zabnenkova V.V., Struk M.A.* Genetic markers of amyotrophic lateral sclerosis in the Russian population
- 26** *Davydova K.A., Komarov A.N.* Cognitive dysfunction in hypoxic encephalopathy. Diagnostics, prevention, rehabilitation

- 67** *Ponevezhskaya E.V., Petrova E.A., Savina M.A., Koltsova E.A.* Risk factors for the development of apathy after cerebral stroke taking into account comorbid psychopathology

ORIGINAL ARTICLES

- 32** *Mantsaeva M.E., Borisov A.G., Chernavsky S.V., Stremoukhov A.A.* Prevalence and diagnostic significance of serological markers of celiac disease in patients with IgA nephropathy
- 40** *Vagina M.A.* Evaluation of the efficacy and tolerability of perampanel in the adjunctive therapy of epilepsy in somatically healthy and comorbid patients
- 50** *Morozova T.E., Shatskiy D.A., Andruschishina T.B., Lukina M.V., Fisenko V.P., Sychev D.A.* Efficacy and tolerability of ketoprofen in patients with coronary artery disease in the postoperative period after cardiac surgery, depending on the comorbid status
- 58** *Komarov A.N.* An integrated approach to the correction of pain syndrome and lumbar spine dysfunction in patients with chronic spondylarthrosis in the exacerbation phase

SAFETY OF DRUGS

- 72** *Trukhan D.I., Ivanova D.S.* Drug safety in real clinical practice: focus on protective therapy

CLINICAL CASE

- 83** *Rimkevichus A.A., Lyukmanov R.Kh., Shalimanova E.V., Shikhkerimov R.K., Gnedovskaya E.V., Suponeva N.A.* First experience with botulinum toxin type A in central prosoparesis
- 91** *Tarantsova A.V.* Features of the management and follow-up of a «difficult» comorbid elderly patient with COVID-19 complications: a clinical case
- 99** *Bykova E.G., Shkurat A.S., Ivanova M.I., Boldueva S.A., Rozhdestvenskaya M.V.* Case of successful treatment of Dressler's syndrome

Главный редактор — Д.А. Сычев
 Куратор номера — А.Н. Комаров
 Научные редакторы — В.И. Соколенко,
 В.М. Полонский, Е.А. Куликова
 Ответственный секретарь — Е.В. Полякова
 Выпускающий редактор — Н.С. Зайцева
 Заведующая редакцией — Л.В. Линник
 Арт-директор — М.А. Лындина
 Корректор — Л.Ю. Андреева
 Художники-дизайнеры —
 М.И. Полякова, А.И. Смирнов
 Оператор верстки — Ю.В. Дорошина

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ООО «Бионика Медиа Инновации»

ИЗДАТЕЛЬ: ООО «Бионика Медиа»

www.bionika-media.ru

**Председатель Совета директоров —**

И.Г. Красивская

Генеральный директор — О.О. Горяинова**Адрес издателя:** 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Адрес редакции: 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Тел.: +7 (495) 786-25-57,

+7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru

E-mail: pharmateca@yandex.ru

Подписка и распространение:

Тел.: +7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

Тел.: +7 (495) 786-25-57

E-mail: reklama@bionika-media.ru

Руководитель Департамента по рекламе**в медицинской прессе —** Н.И. Дивлекьева**Департамент по рекламе в медицинской****прессе —** А.А. Пантелева, А.Д. Луковкина,

Е.С. Фомина

Руководитель направления**«Женское здоровье» —** О.А. Миконо**Свободная цена**

Издание зарегистрировано 24.03.93;

перерегистрировано «Федеральной службой

по надзору в сфере связи, информационных

технологий и массовых коммуникаций

(Роскомнадзор)»

ПИ №ФС77-59679 от 23.10.14

Отпечатано в ООО «Борус-Принт»

115201, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ
 Москворецье-Сабурово, 1-й Котляковский переулок,
 дом 3, этаж 1, помещ./ком. 1/12.

Подписные индексы по каталогу Почта России:

ПР303 – полугодовой.

по Объединенному каталогу «Пресса России»:

40551 – полугодовой.

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2414-9128 (online)

ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АКАРАЧКОВА Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 АЛЯЕВ Ю.Г., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 АНДРЕЕВ Д.Н., к.м.н., МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, Москва, Россия
 АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф., Эндокринологический диспансер ДЗ г. Москвы, Москва, Россия
 БАБАК С.Л., д.м.н., МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия
 БЕЛОБОРОДОВ В.Б., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 БОРЗОВА Е.Ю., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 ВЕРБОВОЙ А.Ф., д.м.н., проф., Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
 ГЕРАСИМЕНКО М.Ю., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ГОРЕБУНОВА В.А., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии ИМ. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
 ДИКЕГ Б., д.м.н., доцент, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия
 ЕРШОВА О.Б., д.м.н., Ярославский областной центр профилактики остеопороза, Ярославль, Россия
 ЗАМЕРГРАД М.В., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 ЗАХАРОВА И.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ЗЫРЯНОВ С.К., д.м.н., проф., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 КОСЯКОВ С.Я., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 КРУГЛОВА Л.С., д.м.н., проф., Центральная государственная медицинская академия, Москва, Россия
 ЛИЛА А.М., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
 ЛОРАНСКАЯ И.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 МАЕВ И.В., д.м.н., проф., академик РАН, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия
 МАЗАНКОВА Л.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 НЕНАШЕВА Н.М., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 НОСУЛЯ Е.В., д.м.н., проф., НИИЦ оториноларингологии, Москва, Россия
 ОВЧИННИКОВ А.Ю., д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 ОРЛОВА Е.А., д.м.н., доцент, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия
 ОСТРОУМОВА О.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ПОТЕКАЕВ Н.Н., д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
 ПРИЛЕПСКАЯ В.Н., д.м.н., проф., НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия
 ПРОЦЕНКО С.А., д.м.н., проф., НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия
 РАДЗИНСКИЙ В.Е., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 РАЧИН А.П., д.м.н., проф., Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва, Россия
 САВЕЛЬЕВА М.И., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., доцент, РМАНПО, Москва, Россия
 СВЕЧНИКОВА Е.В., д.м.н., академик РАЕН, Поликлиника №1 УД Президента РФ, Москва, Россия
 СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю., д.м.н., проф., НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия
 СЕРЕБРОВА С.Ю., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 СИНИЦЫНА И.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СИНЯКОВА Л.А., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 СНАРСКАЯ Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 СТРЕМОУХОВ А.А., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СЫЧЕВ Д.А., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, РМАНПО, Москва, Россия
 ТАТОНЧЕНКО В.К., д.м.н., проф., НИИЦ здоровья детей, Москва, Россия
 ТОРОПЦОВА Н.В., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
 УШКАЛОВА Е.А., д.м.н., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 ФОМИН В.В., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 ХАРИТ С.М., д.м.н., проф., НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия
 ХАСАНОВ Р.Ш., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия
 ЧАЗОВА И.Е., д.м.н., проф., академик РАН, НИИЦ Кардиологии, Москва, Россия
 ЧЕРНЯК Б.А., д.м.н., проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия
 ШАЛАЕВ С.В., д.м.н., проф., Томский государственный медицинский университет, Томь, Россия
 ШАТОХИН М.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., проф., академик РАН, НИИЦ Эндокринологии, Москва, Россия
 ЯРУСТОВСКАЯ О.В., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия

**Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей
 аттестационной комиссией (ВАК).**

Индексируется в EBSCO Information Services (EBSCO).



Импакт-фактор РИНЦ - 0,418

Совокупный тираж 25 350 экз.

Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.
 Любая перепечатка статей, опубликованных в журнале, возможна только
 с письменного разрешения редакции. За содержание рекламных материалов
 редакция ответственности не несет.

Editor in Chief: Dmitry A. Sychev

Editor of the issue: Aleksandr N. Komarov
 Science editors: Valentina I. Sokolenko,
 Vladimir M. Polonsky, Ekaterina A. Kulikova

Executive secretary: Elena V. Polyakova

Publisher editor: Nadezhda S. Zaitseva

Head editor: Lyudmila V. Linnik

Art Director: Marina A. Lyndina

Page-reader: Lidiya Yu. Andreeva

Design: Marina I. Polyakova, Anton I. Smirnov

Layout: Yuliya V. Doroshina

THE FOUNDER:

"Bionika Media Innovation"

THE PUBLISHER:

"Bionika Media"

www.bionika-media.ru



Chairman of Board of Directors:

Irina G. Krasivskaya

Director General: Olga O. Goryainova

Publisher Office Address: 30/1, Obruchev Str.,
 Build. 2, Moscow 117485, Russia

Editorial Office Address: 30/1, Obruchev Str.,
 Build. 2, Moscow 117485, Russia

Tel.: +7 (495) 786-25-57, +7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateka.ru

E-mail: pharmateka@yandex.ru

Subscription and distribution:

Tel.: +7 (495) 332-02-63

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Department of Advertising:

Tel.: +7 (495) 786-25-57, ext. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

Head of the Department of Advertising in

Medical Press: Nataliya I. Divlekeeva

Price: free

The journal is registered on 24.03.93; reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (ROSKOMNADZOR) PI №FS 77-59679 on 23.10.14

Printed in LLC «Borus-Print»

Address: room 1/12, floor 1, floor 1, 3, 1st Kotlyakovskiy pereulok, Moscow, 115201, Russia

Subscription index in the catalogue of Post of Russia:

PR303 – 6 months

Subscription index in the United catalogue

"Press of Russia":

40551 – 6 months

ISSN 2414-9128 (online)

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2073-4034



9 772073 403774 >

FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

EDITORIAL BOARD

- ELENA S. AKARACHKOVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 YURY G. ALYAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ALEXANDER S. AMETOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 DMITRY N. ANDREEV, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 MIKHAIL B. ANTISFEROV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
 SERGEY L. BABAK, Dr. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 VLADIMIR B. BELOBORODOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA Yu. BORZOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ANDREY F. VERBOVOY, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia
 MARINA Yu. GERASIMENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 VERA A. GORBUNOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
 GALINA B. DIKKE, Dr. Sci. (Med.), F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia
 OLGA B. ERSHOVA, Dr. Sci. (Med.), Yaroslavl Regional Center for Osteoporosis Prevention, Yaroslavl, Russia
 MAXIM V. ZAMEGRAD, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IRINA N. ZAKHAROVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 SERGEY K. ZYRYANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia
 SERGEY Ya. KOSYAKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LARISA S. KRUGLOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central State Medical Academy, Moscow, Russia
 ALEXANDER M. LILA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 IRINA D. LORANSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IGOR V. MAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 LYUDMILA N. MAZANKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NATALIJA M. NENASHEVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 EVGENY V. NOSULYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia
 ANDREY Yu. OVCHINNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 EKATERINA A. ORLOVA, Dr. Sci. (Med.), Penza Institute for Advanced Medical Studies, Penza, Russia
 OLGA D. OSTROUMOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NIKOLAY N. POTEKAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
 VERA N. PRILEPSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
 SVETLANA A. PROTSENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
 VIKTOR E. RADZINSKY, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia
 ANDREY P. RACHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia
 MARINA I. SAEVLYEVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LYUBOV N. SAMSONOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA V. SVECHNIKOVA, Dr. Sci. (Med.), Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Polyclinic № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia
 TATYANA Yu. SEMIGLAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
 SVETLANA Yu. SEREBROVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 IRINA I. SINITSYNA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ALEXANDER I. SINOPALNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LYUBOV A. SINYAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA S. SNARSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ANATOLY A. STREMOUKHOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 DMITRY A. SYCHEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 VLADIMIR K. TATOCHENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia
 NATALIJA V. TOROPTSOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 ELENA A. USHKALOVA, Dr. Sci. (Med.), RUDN University, Moscow, Russia
 VICTOR V. FOMIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 SUSANNA M. KHARIT, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russia
 RUSTEM Sh. KHASANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia
 IRINA E. CHAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia
 BORIS A. CHERNYAK, Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia
 SERGEY V. SHALAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
 MAXIM N. SHATOKHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 MARINA V. SHESTAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia
 OLGA V. YARUSTOVSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee.

The journal is indexed in EBSCO Information Services.

Russian Science Citation Index (RSCI): 0,418

Cumulative print run 25,350 copies

Print run certified by the National Circulation Service

The editors reserve the right to shorten and edit articles. Any reprint of articles published in the journal is possible only with the written permission of the publisher. For the content of promotional materials edition is not responsible.



**Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н.,
профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ
ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва**

Глубокоуважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию номер журнала «Фарматека», посвященный проблемам неврологии, кардиологии и ревматологии.

Лекарственная безопасность – приоритетное направление современной медицины и фармации. Защитная, или протекторна, терапия позволяет нивелировать возможные побочные эффекты лекарственной терапии. В последние годы одним из наиболее востребованных лекарственных препаратов, используемых в рамках протекторной терапии, является ребамипид. В 2021 г. препарат был включен в ряд клинических рекомендаций и согласительных документов.

В рубрике «Обзоры» представлен обзор литературы по когнитивной дисфункции при гипоксической энцефалопатии с позиции нейропсихолога, рассмотрены методы диагностики и восстановления путем нейропсихологической коррекции, включая современные инновационные технологии удаленного доступа. В качестве примера приведены платформа когнитивной телереабилитации GNPT испанского института Гутманн и особенности ее применения на территории РФ с учетом пилотной адаптации. Появление новых технологичных инструментов – это хорошая возможность получить своевременную и так необходимую пациентам в раннем восстановительном периоде реабилитацию, улучшить качество их жизни.

В 2020 г. появились термин «Long-COVID», а также рекомендации NICE по его ведению; в октябре 2021 г. ВОЗ дала официальное определение постковидного синдрома. Однако на сегодняшний день большинство вопросов, связанных с течением COVID-19 и прогнозом после перенесенной новой коронавирусной инфекции, остается открытыми. В рубрике «Клинический разбор» представлено наблюдение за пациентом преклонного возраста с проявлением COVID-19 в виде комбинированного поражения бронхолегочной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, кожи. С учетом тяжести постковидного соматического состояния пациента потребовался длительный (более полугодя) период стабилизации и реабилитации для успешного проведения планового хирургического урологического лечения, повышения качества жизни «трудного» больного.

Инсульт приводит к развитию ряда стойких неврологических нарушений, одним из них является парез мимической мускулатуры. Вниманию читателей предлагаем клинический случай пациента 18 лет, обратившегося с жалобами на слабость и повышение мышечного тонуса в правых конечностях, речевые нарушения, асимметрию лица. Комплекс восстановительных мероприятий помимо специализированной лечебной гимнастики включал введение ботулинического токсина типа А в мышцы интактной половины лица с целью создания оптимальных условий для двигательной реабилитации. Приведен протокол инъекций с указанием целевых мышц и применявшихся доз ботулинического токсина. Показана эффективность ботулинотерапии в отношении коррекции асимметрии лица при центральном прозопарезе.

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Коррекция дислипидемии в среднем возрасте для снижения риска развития деменции в пожилом возрасте

Комиссия Lancet по профилактике и лечению деменции в 2020 г. сообщила, что существуют достаточно веские доказательства определения 12 факторов риска, которые при соответствующем уровне модификации могут предотвратить или отсрочить развитие примерно 40% случаев заболевания. В этот перечень включены ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и курение, однако в списке отсутствует дислипидемия, т.к. доказательства, подтверждающие то, что дислипидемия служит фактором риска развития деменции, противоречивы и неубедительны. В работе, представленной в журнале *The Lancet Healthy Longevity*, Масоо Ивагами и соавт. изучили связь между уровнем липидов в крови и развитием деменции, используя данные, полученные из UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD; служба наблюдений и интервенционных наблюдений, действует как подразделение Министерства здравоохранения Великобритании), который представляет собой выборку почти 7% населения Великобритании. Авторы пришли к выводу, что содержание холестерина ЛПНП, вероятно, является ключевым фактором положительной корреляции между уровнем холестерина и развитием деменции. Кроме того, они отметили, что при длительном периоде наблюдения самый высокий показатель скорректированного отношения рисков был обнаружен в группе среднего возраста (<65 лет), тогда как при кратком периоде наблюдения или при измерениях, выполненных в более позднем возрасте, корреляция отсутствовала или была отрицательной. Результаты исследования подтверждают, что концентрация холестерина ЛПНП в среднем возрасте является одним из модифицируемых фак-

торов риска развития деменции в более старшем возрасте. Однако данная корреляция оказалась умеренной. Возможно, существует прямая причинно-следственная связь между содержанием такого маркера, как холестерин ЛПНП, и другими связанными состояниями. Таким образом, остается неясным, окажутся ли статины или аналогичные препараты, снижающие уровень холестерина ЛПНП, эффективными в плане предотвращения деменции в более старшем возрасте. Будущие долгосрочные исследования, посвященные изучению новых факторов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, таких как липопротеины и адипокины, могут приводить к появлению новых стратегий профилактики деменции в пожилом возрасте (medach.pro).

Снизить риск слабоумия помогает кислородная камера

Израильские исследователи из Университета Тель-Авива и медицинского центра им. Шамира провели исследование с участием 63 человек старше 64 лет (33 лечились в гипербарической кислородной камере в течение 3 месяцев, 30 – контрольная группа) и обнаружили, что лечение в гипербарической кислородной камере улучшает когнитивные функции у здоровых пожилых людей. Выявлена значительная корреляция между когнитивными изменениями и улучшением мозгового кровотока в определенных зонах, особенно зонах, важных для внимания, скорости обработки информации, исполнительных функций и общей когнитивной функции. Лечение также привело к регенерации мелких кровеносных сосудов в головном мозге, что помогало бороться с окклюзиями кровеносных сосудов (meddaily.ru).

Артериальная гипертензия в 2 раза повышает риск развития эпилепсии

Результаты исследования с участием 2985 взрослых добровольцев (средний возраст – 58 лет), выявили

связь между артериальной гипертензией и повышением риска развития эпилепсии у взрослых. В течение 19 лет наблюдений было выявлено 55 новых случаев эпилепсии. Наличие артериальной гипертензии было ассоциировано с увеличением риска развития эпилепсии в 2,44 раза. Авторы отметили, что гипертензия является распространенным модифицируемым фактором риска и независимым предиктором развития эпилепсии у взрослых пациентов (remedium.ru).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Внутривенное введение дилтиазема и метопролола при фибрилляции предсердий и учащенном желудочковом ритме

Согласно заключению мета-анализа, включившего данные 1214 участников 9 рандомизированных контролируемых исследований и 8 когортных исследований, включая 643 пациента, получавших внутривенно дилтиазем, и 571 пациента, получавшего внутривенно метопролол, у больных с фибрилляцией предсердий и учащенным желудочковым ритмом дилтиазем проявляет более высокую эффективность, имеет более быстрое развитие эффекта, в большей степени снижает частоту желудочковых сокращений, меньше влияет на артериальное давление и не ассоциируется с увеличением частоты побочных эффектов по сравнению с метопрололом (*Am J Emerg Med*. 2022;51:248–256).

Фармакологическая тромбопрофилактика при внутримозговом кровоизлиянии

Эффективность и безопасность фармакологической тромбопрофилактики после эпизода внутримозгового кровоизлияния остаются неясными. Целью мета-анализа, включившего 8 исследований с участием 3893 пациентов, было сравнение клинических исходов у пациентов, перенесших внутримозговое кровоизлияние и получавших или не получав-

ших фармакологическую тромбопрофилактику. Результаты мета-анализа показали, что фармакологическая тромбопрофилактика у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием связана со значительным снижением тромбоэмболии легочной артерии. При этом тромбопрофилактика не ассоциировалась с увеличением частоты тяжелой инвалидности, не приводила к увеличению повторного кровотечения, развитию гематом или смерти (Clin Neurol Neurosurg. 2022;212:107066).

Витамины В₆, В₁₂ и/или фолиевая кислота и снижение уровня гомоцистеина при легких когнитивных нарушениях

Гипергомоцистеинемия является независимым предиктором риска снижения когнитивных функций и может быть результатом низкого уровня витаминов В₁₂, В₆ и фолиевой кислоты. Предыдущие исследования показали, что адекватное потребление этих витаминов может снизить уровень гомоцистеина. Новый систематический обзор был направлен на оценку влияния лечения витаминами В₆, В₁₂ и/или фолиевой кислотой на уровни гомоцистеина у пациентов с легкими когнитивными нарушениями. В обзор были включены восемь исследований с участием 1140 человек. Четыре исследования были рандомизированными контролируемыми, одно – квазиконтролируемым и три – наблюдательными. Во всех исследованиях было показано статистически значимое снижение уровня гомоцистеина в группах, получавших витамины В₆, В₁₂ и/или фолиевую кислоту, по сравнению с контролем. Среднее снижение уровня гомоцистеина в группах вмешательства составило 31,9%, тогда как в контрольной группе уровень гомоцистеина увеличился на 0,7%. Полученные данные подтверждают, что добавление этих витаминов может быть опцией для снижения уровня гомоцистеина у людей с легкими когнитивными нарушениями и повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови (IUBMB Life. 2022; 74:74–84).

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Новый препарат от болезни Альцгеймера стал причиной отека мозга у трети участников испытания

Применение препарата адуканумаба, получившего одобрение FDA для лечения болезни Альцгеймера, вызвало отек головного мозга у 35% участников клинического исследования с участием 3285 человек, опубликованного в журнале JAMA Neurology. Аномалии визуализации, связанные с терапией, модифицирующей амилоид (ARIA), были отмечены у 425 (41%) из 1029 пациентов, получавших адуканумаб. ARIA имеют две формы: ARIA-E – отек мозга и ARIA-H – микрокровоизлияния в мозг. ARIA-E наблюдалась на снимках МРТ у 362 (35%) участников испытания. У части пациентов, получивших препарат, выявлялись очаги кровоизлияния и отека. В большинстве случаев пациенты не испытывали каких-либо симптомов, 94 участника жаловались на головные боли, спутанность сознания, головокружения и другие последствия применения лекарства. Серьезными были признаны 14 зарегистрированных случаев ARIA. Опасения относительно безопасности препарата усилились после того, как 75-летняя пациентка, получавшая адуканумаб, скончалась. Связь между отеком мозга и летальным исходом не была подтверждена и препарат был одобрен FDA в июне 2021 г. Регистрация препарата стала предметом жарких дискуссий, т.к. два крупных испытания дали противоречивые результаты относительно эффективности терапии. Некоторые из научных сотрудников FDA подали в отставку в знак протеста против выдачи разрешения на применение лекарственного средства. Американская академия неврологии (AAN) накануне опубликовала заявление по использованию адуканумаба при болезни Альцгеймера. В документе указано, что препарат не восстанавливает когнитивную функцию, поэтому необходимо подробно обсуждать с пациентами и родственниками возможные побочные эффекты и противоречивые данные об эффективности (medvestnik.ru).

Омега-3–полиненасыщенные жирные кислоты и увеличение риска развития фибрилляции предсердий

Различные препараты омега-3 ПНЖК очень распространены на рынке. Так, в США эти препараты принимает 7,8% взрослого населения. Прогностические преимущества данных препаратов не всегда воспроизводятся от исследования к исследованию. Среди прочего предполагалось, что омега-3 ПНЖК могут положительно влиять на процессы ремоделирования миокарда ЛП, снижать риск фибрилляции предсердий и потенциально входить в состав т.н. up-stream терапии ФП. Однако целая серия недавно завершённых исследований показала, что омега-3 ПНЖК не только не снижает риск ФП, но может даже увеличивать его. Результаты рандомизированных исследований несколько неоднородны: некоторые исследования демонстрируют отрицательный эффект омега-3 ПНЖК, некоторые – нейтральный. Для уточнения данного вопроса был выполнен мета-анализ, включивший данные 7 крупных РКИ (суммарное число участников – 81 210, среднее время наблюдения – 4,9 года). В четырех исследованиях омега-3 ПНЖК назначались в дозе ≤1 г в сутки, в трех других >1 г в сутки. Было показано, что прием омега-3 ПНЖК достоверно увеличивает риск развития ФП: ОШ составило 1,25 (95% ДИ: 1,07–1,46; p=0,013). Степень увеличения риска развития ФП зависела от дозы препаратов и была наибольшей у принимающих более 1 г омега-3 ПНЖК в сутки (ОШ=1,49, 95% ДИ: 1,04–2,15; p=0,042); для принимающих омега-3 ПНЖК в дозе ≤1 г в сутки ОШ для развития ФП составило 1,12, 95% ДИ: 1,03–1,22; p=0,024. В наибольшей степени негативный эффект омега-3 ПНЖК был выражен у мужчин и у пожилых пациентов. Авторы подчеркивают, что пациенты, принимающие омега-3 ПНЖК, особенно в высоких дозах, должны быть информированы об увеличении риска развития такой клинически значимой аритмии, как фибрилляция предсердий (cardioweb.ru).

Взаимосвязь приема ривароксабана и апиксабана с большими ишемическими или геморрагическими событиями у пациентов с фибрилляцией предсердий: ретроспективное когортное исследование реальной клинической практики

Фибрилляция предсердий (ФП) ассоциирована со значительным увеличением риска инсульта и других ишемических событий. В схеме лечения ФП важным компонентом для предотвращения ишемических инсультов является антикоагулянтная терапия. Для пациентов с ФП предпочтительно назначение прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) ввиду предсказуемой фармакокинетики, простоты применения, благоприятных профилей безопасности и эффективности. В данном ретроспективном исследовании оценивается частота ишемических и геморрагических событий среди большой когорты пациентов старше 65 лет с ФП, которые получали антикоагулянтную терапию ривароксабаном или апиксабаном (W.A. Ray et al., 2021).

Основные выводы

В большом ретроспективном когортном анализе реальной клинической практики у пациентов с ФП 65 лет и старше лечение ривароксабаном по сравнению с применением апиксабана статистически значимо приводило к большей частоте ишемических и геморрагических событий.

Апиксабан показал преимущество перед ривароксабаном по основным компонентам первичной конечной точки, вторичным конечным точкам в популяции пациентов, получавших сниженную и стандартную дозы.

Полученные результаты интегративно демонстрируют лучший баланс пользы и риска при применении апиксабана по сравнению с ривароксабаном.

Дизайн исследования

В ретроспективное когортное исследование были включены пациенты старше 65 лет с ФП. Данные были получены из базы Программы медицинского страхования Medicare (США) за период с 1 января 2013 по 30 ноября 2018 г.

Первичной конечной точкой исследования было сочетание больших ишемических (инсульт, системная эмболия) и геморрагических (внутричерепное кровоизлияние, другое внутричерепное кровотечение, фатальное экстракраниальное кровотечение) событий. Вторичными конечными точками исследования были нефатальное экстракраниальное кровотечение и общая смертность (фатальное ишемическое/геморрагическое событие, смерть от других причин во время наблюдения).

Критерии включения: диагностированные ФП или трепетание предсердий за предшествовавшие включению 90 дней.

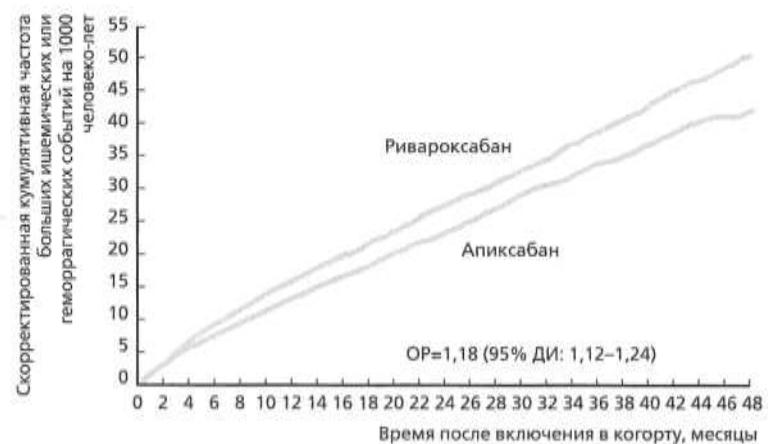
Не включались пациенты, имевшие обратимые причины ФП (такие, как тиреотоксикоз), другие причины для приема антикоагулянтов за последние 30 дней. Также пациенты, перенесшие инсульт или кровотечение за предшествовавшие 30 дней, чтобы избежать трудности при определении новых событий.

В первичный анализ включены пациенты с биопротезированными клапанами сердца, т.к. это не является противопоказанием к назначению данных ПОАК.

Статистический анализ

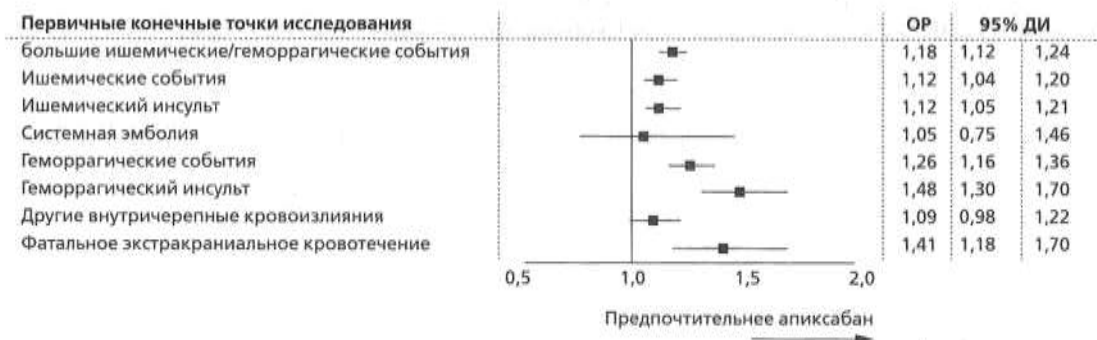
Использовали 208 значимых ковариатов для сопоставления групп, чтобы избежать их несбалансированности. Эти ковариаты были выбраны на основе изучения предыдущих исследований антикоагулянтов, стандартных критериев коморбидности и хрупкости. Был также использован метод логистической регрессии для того, чтобы выровнять популяцию ривароксабана с учетом доз. Подобранные группы были хорошо сопоставимы, согласно анализу распределения коэффициентов склонности (propensity score distribution).

Рис. 1. Кумулятивная частота ишемических и геморрагических событий при назначении ривароксабана или апиксабана пациентам с ФП



Адаптировано из: Ray W.A., et al. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. JAMA. 2021;326(23):2395-2404. doi: 10.1001/jama.2021.21222.

Рис. 2. Риск больших ишемических и геморрагических событий у пациентов с ФП, принимающих апиксабан или ривароксабан



Адаптировано из: Ray W.A., et al. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. JAMA. 2021;326(23):2395-2404. doi: 10.1001/jama.2021.21222.

Скорректированный относительный риск исходов оценивали с помощью отношения рисков (ОР), рассчитанного на основе обратной вероятности регрессии пропорциональных рисков, взвешенных по лечению, которая была стратифицирована по дозе.

Результаты исследования

В исследование были включены данные о 581 451 пациенте с ФП, среди которых 227 572 получали ривароксабан, 353 879 – апиксабан. Средний возраст пациентов составил 77,0 лет, 291 966 (50,2%) пациентов были женского пола. 134 393 (23,1%) получали антикоагулянтную терапию в уменьшенной дозе. Медианное время наблюдения составило 174 (62–397) дня.

Риск больших ишемических и геморрагических событий был выше среди пациентов, которые получали ривароксабан, по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан. Частота исходов составила 16,1 против 13,4 на 1000 человеко-лет (ОР=1,18; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,12–1,24; рис. 1).

В группе пациентов, получавших ривароксабан, наблюдался повышенный риск как больших ишемических событий (8,6 против 7,6 случая на 1000 человеко-лет; ОР=1,12; 95% ДИ: 1,04–1,20), так и больших геморрагических событий (7,5 против 5,9 случая на 1000 человеко-лет; ОР=1,26; 95% ДИ: 1,16–1,36). У пациентов, получавших ривароксабан, также отмечался повышенный риск ишемического инсульта (ОР=1,12; 95% ДИ: 1,05–1,21), геморрагического инсульта (ОР=1,48; 95% ДИ: 1,30–1,70) и фатального экстракраниального кровотечения (ОР=1,41; 95% ДИ: 1,18–1,70; рис. 2) по сравнению с пациентами, получавшими апиксабан.

Риск наступления больших ишемических и геморрагических событий не зависел от дозы антикоагулянта и был выше в группе ривароксабана по сравнению с апиксабаном. Частота клинических исходов составила 27,4 против 21,0 случая на 1000 человеко-лет (ОР=1,28; 95% ДИ: 1,16–1,40) при назначении уменьшенной дозы препараты и 13,2 против 11,4 случая на 1000 человеко-лет (ОР=1,13; 95% ДИ: 1,06–1,21) при назначении стандартной дозы препарата. Подобная тенденция наблюдалась в популяции пациентов, получавших стандартную дозу.

Более подробно Вы можете ознакомиться с информацией:

1. Ray W.A., et al. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. JAMA. 2021;326(23):2395-2404. Doi: 10.1001/jama.2021.21222. URL: <https://jamanetwork-com.eu1.proxy.openathens.net/journals/jama/fullarticle/2787319>
2. Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис® Рег. уд. №: ЛП-002007, ЛП-001475.

PP-ELI-RUS-1662 22.01.2022

Служба медицинской информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer в России: www.pfizermedinfo.ru

© Пфайзер Россия, 2021. Все права защищены.

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения Российской Федерации.

Исследование имеет ограничения, свойственные изучению реальной практики. Результаты сравнения ПОАК приведены в качестве гипотезы, их необходимо интерпретировать с осторожностью. Прямых сравнительных РКИ между ПОАК не проводилось.

Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. Часть 4. Ошибки применения лекарственных средств и низкая приверженность пациентов к лечению

Д.А. Сычев, О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, А.П. Переверзев, М.В. Клепикова, Е.Ю. Эбзеева, В.А. Дё
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Risk factors of drug-induced diseases. Part 4. Medication errors and patient adherence

D.A. Sychev, O.D. Ostroumova, A.I. Kochetkov, A.P. Pereverzev, M.V. Klepikova, E.Yu. Ebzeeva, V.A. De
Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Ошибки применения лекарственных средств (ОПЛС) представляют собой еще один фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ). Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), существует несколько категорий ОПЛС. К ним относятся нерациональное назначение лекарственных средств (ЛС), ошибки отпуска препаратов, производства, хранения и подготовки к их использованию, ошибки введения ЛС, а также ошибки мониторинга медикаментозной терапии. ОПЛС не только приводят к развитию нежелательных реакций (НР), увеличивают затраты на здравоохранение, но и могут приводить к летальным исходам. К основным предрасполагающим факторам развития ОПЛС относятся наличие психологических проблем, в частности депрессии, снижение когнитивного статуса, асимптоматическое течение заболевания, сложность, высокая стоимость лечения, недоверие к выбранной тактике лечения. Причины низкой приверженности пациента ВОЗ делит на две группы: предотвратимые (например, если пациент не понял, как правильно принимать ЛС, или забывает об их приеме) и непредотвратимые (например, НР, ведущие к жизнеугрожающим состояниям). Большую роль играет коммуникация между пациентом и медицинскими работниками. Важно, чтобы пациент понимал необходимость лечения, знал о времени, кратности, длительности приема ЛС. В свою очередь врачу следует принять во внимание материальные возможности пациента, оценивать когнитивный статус, а также уметь доходчиво ему объяснять выбранную тактику лечения. Ситуация, при которой пациент не следует рекомендациям врача относительно времени, дозировки и частоты приема ЛС, не только снижает эффективность фармакотерапии, но и служит одним из факторов риска развития НР и ЛИЗ. Отсутствие приверженности напрямую связано с негативным исходом пациентов с сахарным диабетом, астмой, синдромом приобретенного иммунодефицита, трансплантированными органами. К примеру, у пациентов с гипертонической болезнью отсутствие приверженности приводит к плохому контролю артериального давления, следовательно, возрастает риск развития инсульта, инфаркта, повреждения почек. Понимание факторов риска, влияющих на приверженность, поможет не только достигать желаемого клинического результата, но и минимизировать развитие НР, снизить число госпитализаций, избежать лишних материальных расходов.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные заболевания, факторы риска, ошибки применения лекарственных средств, низкая приверженность

Для цитирования: Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Переверзев А.П., Клепикова М.В., Эбзеева Е.Ю., Дё В.А. Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. Часть 4. Ошибки применения лекарственных средств и низкая приверженность пациентов к лечению. Фарматека. 2022;29(3):10–15. doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.10-15

Medication errors is another risk factor for drug-induced disease. According to the World Health Organization (WHO), there are several types of medication errors: prescribing errors, deteriorated drug error from compromised storage, drug utilization process error from the administration, dispensing, or monitoring. Medication errors not only lead to the development of adverse reactions, rise healthcare costs, but can also lead to life-threatening conditions and even deaths. The main risk factors for medication errors are mental health problems, including depression, cognitive impairment, asymptomatic or mildly symptomatic cases, the complexity, high cost of treatment, loss of patient trust. According to WHO, there are two groups of poor medication adherence: preventable (for example, if the patient does not understand instructions or forgets to take their medicine) and nonpreventable (for example, life-threatening side effects). Communication between the patient and healthcare professionals has a significant role. It is important to explain to the patient the need for treatment, the dose, frequency, duration of drug intake. And the doctor should take into account the patient's financial opportunity, assess mental status, and the specialist also should explain the chosen treatment. Poor communication between the medical specialist and the patient reduces the effectiveness of pharmacotherapy and it is also one of the risk factors for the development of side effects and drug-induced diseases. Lack of adherence is directly related to the negative outcome in patients with diabetes mellitus, asthma, acquired immunodeficiency syndrome, organ transplants. For example, in hypertensive patients, lack of adherence leads to poor control of blood pressure, which can consequently result to stroke, heart attack, and kidney damage. Understanding the risk factors of medical adherence will help not only achieve clinical goals, but also diminish side effects, reduce hospitalizations, and avoid unnecessary healthcare expenses.

Keywords: drug-induced diseases, risk factors, medication errors, poor adherence

For citations: Sychev D.A., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pereverzev A.P., Klepikova M.V., Ebzeeva E.Yu., De V.A. Risk factors of drug-induced diseases. Part 4. Medication errors and patient adherence. Farmateka. 2022;29(3):10–15. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.10-15

Введение

В настоящее время лекарственные средства (ЛС) служат основным инструментом лечения многих заболеваний. Согласно статистике, более половины взрослого населения принимают хотя бы один препарат, отпускаемый по рецепту [1, 2]. При этом любое ЛС может стать причиной развития нежелательных реакций (НР). Необходимо учитывать все факторы риска, чтобы достигать необходимого фармакологического эффекта, снижать излишние материальные расходы, число госпитализаций.

Еще одним распространенным фактором риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ) являются ошибки применения ЛС (ОПЛС). В Российской Федерации используется определение ОПЛС, представленное в Правилах надлежащей практики Фармаконадзора Евразийского Экономического Союза: ошибка применения ЛС – это любая непреднамеренная ошибка работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке или введении/приеме ЛС [3]. В этом определении ключевым является слово «непреднамеренная», если же имеет место преднамеренное действие – намеренное и ненадлежащее использование ЛС, не соответствующее одобренному в инструкции по медицинскому применению, в таком случае это уже не ОПЛС, а неправильное применение ЛС [3].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подразделяет ОПЛС на пять категорий [4–6]: нерациональный выбор/назначение ЛС (drug prescribing error), ошибки их отпуска/выдачи (dispensing), производства, хранения и подготовки к использованию (preparation) ЛС, ошибки их введения (administration), мониторинга (monitoring) медикаментозной терапии. Национальный координационный совет по отчетности и профилактике ошибок при приеме лекарств NCC MERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention) разработал алгоритм для классификации ошибок приема ЛС по девяти категориям в зависимости от степени ущерба, который они могут нанести пациенту [7].

Согласно сведениям FDA (Food and Drug Administration), приблизительно

но 7000 пациентов в США ежегодно умирают в связи с ОПЛС [6]. ОПЛС стали причиной смерти 1 из 131 амбулаторного больного и 1 из 854 пациентов в стационаре [9]. Распространенность ОПЛС в стационаре колеблется от 4,8 [10] до 5,3% [11]. ОПЛС повышают длительность госпитализации в среднем на 4,6 дня [12] и увеличивают затраты на лечение приблизительно на 2000–2500 долл. в пересчете на одного пациента [13]. Наиболее часто ОПЛС встречаются при применении инсулина и других сахароснижающих ЛС, обезболивающих препаратов (особенно опиоидных анальгетиков), антикоагулянтов, прочих ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, антигистаминных препаратов, антибиотиков, средств для лечения простуды [14, 15]. В нашей стране, по данным В.К. Лепехина и соавт. [16], полученным в ходе анализа сообщений, поступивших в Федеральный центр по изучению побочных эффектов ЛС в течение 1997–2000 гг., доля осложнений фармакотерапии вследствие ОПЛС находилась на уровне 27,4%, при этом в 4,2% случаев ОПЛС привели к летальным исходам.

Наиболее часто ОПЛС возникают на этапе смены уровня оказания медицинской помощи (выписка больного из стационара на амбулаторное лечение). В специально проведенном систематическом обзоре (2020) [15] установлено, что среди взрослых больных в период после выписки из стационара медиана частоты ОПЛС и неожиданных расхождений в лекарственной терапии составила соответственно 53 и 50%. В пяти исследованиях, вошедших в этот мета-анализ, приведены данные о частоте НР, медиана находилась в пределах 27%, а в семи работах последние встречались в среднем в 19% случаев. В педиатрической практике ОПЛС были зарегистрированы в 66,3% случаев, НР – в 9%. НР наиболее часто были связаны с применением обезболивающих препаратов, антибиотиков, сахароснижающих ЛС и ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [15].

К возникновению ОПЛС могут вести действия не только врачей, но и среднего медицинского персонала, а также провизоров/фармацевтов. По данным систематического обзора, распростра-

ненность ошибок врачей в назначениях ЛС варьируется от 7,1 до 68,2% [17]. Среди таких ошибок наиболее часто встречаются неправильный учет межлекарственных взаимодействий (68,2%), неполное внесение в историю болезни необходимых данных по назначениям (25%), назначение неверных ЛС (13,0%), выписка недостаточной дозы ЛС (12,6%), ошибки в стратегии мониторинга эффективности терапии и состояния пациента (12,6%), внесение некорректных временных интервалов использования ЛС (12,1%) и их передозировка (7%). На этапе работы среднего медицинского персонала частота ОПЛС составила 19–34% [17]. Среди них наиболее часто встречались нарушения в частоте выдачи/введения препарата (34%), неверное время введения (28,6%), ошибки в дозировании (25,3%), учет неполного перечня назначений, что ведет к недополучению больным препаратов, назначенных врачом (24%), использование неправильного растворителя для ЛС (22,4%), ошибочное наименование ЛС (21,2%), неверный путь введения (19,9%), введение/выдача ЛС, предназначенных для другого больного, – иными словами, ошибки в идентификации пациента (19,7%). Наконец ошибки на уровне работы фармацевтов регистрировались в 2,29–25,00% случаев [17]. В эту категорию входят ошибки в наименованиях ЛС (25%), передозировка (23%), неверная маркировка препаратов (23%), указание неверного режима дозирования (21,83%), ошибки распределения и выдачи препаратов (21%), включая ситуацию, когда ЛС не назначено лечащим врачом, но выдано (20%) и, наоборот, назначено, но не выдано (12,64%), дефекты приготовления ЛС с изменением характера его терапевтического эффекта (10,8%), выдача неверного количества препарата (6,89%), выдача формы препарата с несоответствующим путем введения (2,29%).

Еще одним существенным фактором, который не дооценивается в контексте развития ОПЛС, служит вариант, когда больной принимает не те ЛС, которые отражены в медицинской документации, т.е. возникает ошибка, связанная с неполной/неверной информацией о ЛС, реально принимаемых пациентом [4, 18–20].

Ввиду исключительной значимости ОПЛС в развитии НР и ЛИЗ на сегодняшний день разрабатываются и тестируются на практике различные подходы к профилактике и минимизации таких ошибок. К данным подходам относятся согласование и выверка фармацевтом применяемых ЛС, использование компьютеризированных систем анализа применяемых ЛС и ввода назначений, которые сделал лечащий врач, в ряде случаев с инструментом поддержки принятия клинического решения, медицинские информационные системы, партнерское сотрудничество с фармацевтами и междисциплинарная кооперация, обучение врачей и пациентов, привлечение специально подготовленных экспертов в области фармакологии и фармакотерапии, автоматизированная система выдачи лекарственных препаратов, использование электронного листа назначений и применение методов облегчения раздачи ЛС пациентам [21]. Исходя из анализа доступной литературы, можно сделать вывод: в настоящее время необходима дальнейшая активная научно-исследовательская и практическая работа, направленная на максимальное снижение распространенности ОПЛС, следовательно, на снижение риска развития НР и ЛИЗ.

Низкая приверженность пациентов лечению

Согласно статистическим данным, до 50% пациентов не привержены долгосрочной медикаментозной терапии [22, 23], что ассоциируется с 125 тыс. смертей, 10% госпитализаций и экономическим бременем в 100–500 млрд долл. ежегодно [23]. По оценкам ВОЗ, реализация подходов, направленных на повышение приверженности, может оказать существенно более выраженное благоприятное влияние на состояние здоровья населения на популяционном уровне по сравнению даже с достижениями в различных специализированных областях фармакотерапии [24].

Традиционно под приверженностью (adherence) понимается степень, в которой поведение пациента в отношении приема ЛС соответствует режиму терапии, рекомендованному лечащим врачом, при этом план лечения им согласован непосредственно с пациентом [23,

25]. Соответственно, исходя из определения, понятие «приверженность» учитывает взгляды и выбор пациента и это позволяет ему играть более активную роль в процессе лечения. Наиболее часто приверженность характеризуется как количество препарата в его потребительской форме выпуска (таблетки, капсулы, драже и т.п.), которое пациент принял, от общего количества назначенного препарата (которое больной должен был принять) [23, 25]. Как правило, о наличии приверженности говорят, когда пациент принял >80% назначенных доз препарата [25]. Вместе с тем до настоящего времени нет общепризнанных однозначных количественных критериев приверженности [26]. С позиций риска развития НР особенно важен прием пациентом препарата в дозе, превышающей предписанную лечащим врачом, поэтому имеется необходимость в обозначении не только нижней, но и верхней границ приверженности. В связи с этим нам представляется логичной и обоснованной количественная трактовка приверженности как прием препарата пациентом в количестве 80–120% от общего объема/числа доз, назначенных врачом. Следует отметить, что такие нормативные границы приверженности присутствуют в большом числе публикаций [27–31]. Соответственно, низкая приверженность пациента лечению может трактоваться как ситуация, когда пациент принял либо менее 80%, либо более 120% от назначенного количества препарата [27–31].

Соответствие поведения пациента в отношении приема назначенной терапии может характеризоваться и другими терминами, которые часто используются как синонимы понятия «приверженность», несмотря на то что их реальное значение все-таки различается. Среди таких понятий наиболее часто используется термин «комплаенс» (compliance) [23, 25]. COMPLIANCE определяется как степень, в которой поведение пациента соответствует предписанному лечащим врачом плану лечения (например, применение ЛС, диеты, изменение образа жизни и т.д.) [25]. То есть в отличие от приверженности термин «комплаенс» подразумевает подчинение пациента рекомендациям врача и редко учитывают предпочтения пациента или уклад жизни больного.

Низкая приверженность лечению как фактор риска развития ЛИЗ

Низкая приверженность медикаментозной терапии представляет собой явление, при котором пациент не следует рекомендациям врача в отношении времени, дозировки и частоты приема ЛС [32]. Низкая приверженность лечению не только снижает эффективность фармакотерапии, но и является одним из факторов риска развития НР и ЛИЗ [31, 32].

Низкая приверженность лечению вносит вклад в риск развития ЛИЗ посредством нескольких факторов [31, 32]. Один из вариантов – ситуация, когда пациент вопреки рекомендациям врача увеличивает дозу или частоту введения препарата, что закономерно приводит к повышению риска развития дозозависимых НР. Кроме того, низкая приверженность лечению предрасполагает к развитию ЛИЗ и косвенно, когда пациент с низкой приверженностью лечению пропускает прием препарата, как правило, у лечащего врача складывается впечатление о недостаточной эффективности применяемого ЛС/дозы ЛС, и закономерным следствием остается решение врача об интенсификации терапии путем либо увеличения дозы и/или частоты приема ЛС, либо замены препарата на другой, обладающий, согласно имеющимся данным, большей эффективностью, но зачастую и большим риском развития НР, либо добавления дополнительного (-ых) препарата (-ов). Результатом последней стратегии является повышение риска полипрагмазии, межлекарственных взаимодействий, следовательно, НР ЛС и ЛИЗ [31, 32]. Необходимо отметить, что развитие НР в свою очередь является одним из главных факторов, способствующих низкой приверженности пациентов лечению [31], таким образом, замыкается своеобразный порочный круг.

Причины низкой приверженности пациентов лечению

Причины низкой приверженности пациентов лечению сложны, многообразны и существенно различаются среди пациентов.

Однако все же можно выделить ряд факторов, предрасполагающих к низ-

кой приверженности пациента лечению [33]:

1. Отсутствие у пациентов понимания того, что соблюдение рекомендаций врача по режиму лечения способствует сохранению здоровья.
2. Субъективное мнение пациента о больших потенциальных рисках медикаментозной терапии по сравнению с ее благоприятными результатами.
3. Сложность схемы медикаментозной терапии, превышающая способность пациентов к умственной обработке в силу снижения когнитивного функционирования.
4. Отсутствие достаточного внимания пациентов к аспектам режима приема препарата.
5. Наличие у пациента неточных, иррациональных или противоречивых убеждений относительно медикаментозной терапии, в т.ч. ассоциированных с нормами уклада жизни.
6. Отсутствие у пациента уверенности в терапевтической эффективности препарата.

ВОЗ опубликовала специальный отчет [34], в котором выделено пять групп факторов, влияющих на приверженность пациента лечению при лечении хронических заболеваний:

1. Факторы, связанные с заболеванием: тяжесть симптомов, степень физической, психологической, социальной, образовательной или трудовой нетрудоспособности, характер течения заболевания и его тяжесть, наличие сопутствующих заболеваний, наличие доступных методов лечения.
2. Факторы, непосредственно связанные с пациентом: забывчивость, негативные чувства, такие как стресс, безнадежность или беспокойство в отношении терапии или заболевания, уровень мотивации, уверенности в себе, знаний о заболевании и подходах к его лечению, индивидуальное восприятие ожидаемых результатов терапии, эффектов препаратов, эффективности лечения и осознание необходимости лечения, правильное/неправильное понимание сути заболевания, диагноза или схемы лечения.
3. Социально-экономические факторы: возраст, раса и пол, уровень бедности и статус занятости, уровень грамотности и образования, социальная

и семейная поддержка, регион/зона проживания и транспортная доступность, стоимость лечения, социальные и культурные установки в отношении самого заболевания и его лечения.

4. Факторы, ассоциированные с системой здравоохранения и лечащим врачом: отношения между пациентом и врачом, доступность или объем медицинской помощи и системы страхования, образование врача, нагрузка на него на рабочем месте, система поощрения в медицинском учреждении и отзывы пациентов, ограничение по времени осмотра пациента и сроки последующего наблюдения, система обучения пациентов, наличие программ социальной/профсоюзной поддержки и самоуправления.
5. Факторы терапии: сложность протокола лечения, продолжительность терапии, успешность/неуспешность предыдущего лечения, частота корректировки терапии, скорость появления положительных эффектов от лечения, наличие НР, доступность медицинской помощи при развитии НР.

Оценка приверженности пациента лечению

Приверженность медикаментозному лечению возможно оценивать различными методами [23]. Среди них выделяют прямые (непосредственное визуальное наблюдение за приемом/введением препарата или измерение концентрации его метаболитов в биологических жидкостях, наиболее часто в крови и моче) и косвенные (ведение пациентами дневников приема препарата, подсчет оставшихся в упаковке таблеток, анализ частоты выписки рецептов на новую порцию препарата, а также электронные системы мониторинга) [35]. Прямые методы более точны, но требуют значительного времени и затрат для администрирования. Косвенные методы требуют меньше организационных затрат, но часто они менее надежны, более субъективны, а самооценка приверженности по данным дневников пациентов имеет высокий риск предвзятости и системной ошибки [23]. В конечном счете решение о выборе метода оценки приверженности должно основываться на том аспекте поведения пациента, которое подлежит

коррекции для повышения его приверженности лечению и, следовательно, эффективности и безопасности фармакотерапии [23].

Стратегии по улучшению приверженности медикаментозной терапии

Поиск и устранение конкретной причины низкой приверженности пациента лечению имеют первостепенное значение для максимально возможного ее улучшения. Соответственно, в связи с необходимостью устранения множества причин низкой приверженности пациента лечению стратегии по улучшению приверженности медикаментозной терапии базируются на комбинациях различных вмешательств. Например, консультирование пациентов и предоставление медицинской информации могут улучшить понимание пациентами пользы лечения и эффективности лекарственных препаратов с точки зрения их благоприятного влияния на состояния здоровья и риск развития осложнений. Для подкрепления внимательности пациентов к режиму приема препарата могут использоваться электронные напоминания о необходимости приема ЛС, а также форма выпуска с упаковкой, маркированной элементами календаря (например, с днями недели) [36, 37].

В недавно опубликованном систематическом обзоре [38], посвященном вопросам приверженности, обнаружены преимущества ряда ключевых мероприятий, которые, как было показано, улучшают приверженность медикаментозной терапии в различных группах населения. В их число входят упрощение схемы дозирования препарата, обучение пациентов, электронные напоминания и уменьшение цен на препараты либо предоставление компенсаций для их приобретения. Упрощение схемы приема препарата возможно достичь с помощью уменьшения частоты приема в течение суток, использования препаратов с модифицированным высвобождением, использования фиксированных комбинаций ЛС, внедрения структурированных упаковок препаратов с разделением на категории в зависимости от схемы приема. Обучение пациентов может состоять в предоставлении в устной или письменной форме информации, адап-

тированной к конкретному состоянию и барьерам в достижении приверженности, использование информационных листовок для повышения медицинской грамотности, объяснение пациенту подходов к самостоятельному контролю заболевания.

Эффективны также и подходы к повышению приверженности, реализуемые со стороны лечащего врача. В их число входят [25] меры по повышению образованности больных в отношении терапии и приверженности (например, выявление потенциальных барьеров, связанных с недостатком информации, и поиск решений по их устранению, совершенствование знаний пациентов о приверженности и использование чек-листов на уровень приверженности); активное общение с пациентом (например, выслушивание, о чем говорит больной, использование вопросов, ориентированных на приверженность, мотивационная беседа, общение с целью поддержки пациента, когда это необходимо); оценка и мониторинг приверженности (например, использование систем контроля по отпуску

препаратов на основе выписанных рецептов, опрос пациентов в контексте приверженности с фиксацией ответов); использование упомянутого выше подхода по типу терапевтического альянса; развитие системы преемственности и координации между врачами различных специальностей/уровней оказания медицинской помощи; увеличение времени взаимодействия с пациентами и непрерывность медицинской помощи; улучшение доступности медицинской помощи (например, территориальная близость к пациентам или предоставленные технологии телемедицины).

Несмотря на наличие таких разноплановых подходов, использование стратегий улучшения приверженности, как правило, демонстрирует, к большому сожалению, лишь незначительный положительный эффект [39]. В конечном счете низкая приверженность пациента медикаментозной терапии остается серьезной проблемой на пути эффективности фармакотерапии и важным фактором, который следует учитывать в контексте повышенного риска развития НР и ЛИЗ.

Заключение

Развитие ЛИЗ может быть спровоцировано многими факторами. В связи с широким применением ЛС необходимо принимать во внимание всевозможные факторы риска, чтобы повысить приверженность лечению, достичь желаемого фармакологического эффекта, а также избежать возникновения НР, лишних госпитализаций.

Вклад авторов. Д.А. Сычев, О.Д. Остроумова – концепция, дизайн исследования, редактирование. А.П. Переверзев, М.В. Клепикова, Е.Ю. Эбзеева, В.А. Де – сбор и обработка материала. А.И. Кочетков – написание текста.

Contribution of authors. D.A. Sychev, O.D. Ostroumova – concept, research design, editing. A.P. Pereverzev, M.V. Klepikova, E.Yu. Ebzeeva, V.A. De – collection and processing of material. A.I. Kochetkov – writing the text.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Martin C.B., Hales C.M., Gu Q., Ogden C.L. Prescription Drug Use in the United States, 2015–2016. NCHS Data Brief. 2019;334:1–8. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db334-h.pdf> Accessed October, 29, 2021
- Christensen L.D., Reilev M., Juul-Larsen H.G., et al. Use of prescription drugs in the older adult population—a nationwide pharmacoepidemiological study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(8):1125–33. Doi: 10.1007/s00228-019-02669-2.
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №87 об «Утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 No. 87 on «Approval of the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union. (In Russ.)]. URL: <http://www.pharmvestnik.ru/images/files/823/eek87.pdf> (ссылка активна на / link active on 27.10.2021).
- Кузьмина А.В., Асещкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Медицинские ошибки при применении лекарственных препаратов в практическом здравоохранении. *Практическая пульмонология.* 2016;(3):76–83. [Kuzmina A.V., Asetskaia I.L., Polivanov V.A., Zyryanov S.K. Medical errors in the use of drugs in practical health care. *Prakticheskaya Pul'monologiya.* 2016;(3):76–83. (In Russ.)].
- Brosch S. Good practice: MedDRA coding of case reports resulting in harm. Session 2 Reporting. European Medicines Agency. Medication-errors workshop. London, 2013. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/03/WC500139872.pdf (accessed October, 27, 2021).
- Белосов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепакхин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология. Национальное руководство. М., 2014. 976 с. [Belosov Y.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., Petrov V.I. Clinical pharmacology. National guidelines. M., 2014. 976 p. (In Russ.)].
- Hartwig S.C., Denger S.D., Schneider P.I. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hospital Pharm.* 1991;48(12):2611–16.
- Holquist C. Medication errors: an FDA perspective. European Union Regulatory Workshop on Medication Errors, 2013. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/03/WC500139886.pdf (accessed October, 27, 2021).
- Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S. Human: Building a Safer Health System. Committee on Quality of Health Care in America. Institute of Medicine (US) To Err is Washington (DC): National Academies Press (US). 2000. 312 p. Doi: 10.17226/9728.
- Jiménez Muñoz A.B., Muñoz Míguez A., Rodríguez Pérez M.P., et al. Medication error prevalence. *Intern J Health Care Quality Assurance.* 2010;23(3):328–38. Doi: 10.1108/09526861011029389.
- Bates D.W., Cullen D.J., Laird N., et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *J Am Med Assoc.* 1995; 274(1):29–34.
- Keohane C.A., Bates D.W. Medication safety. *Obst. Gynecol. Clin North Am.* 2008;35(1):37–52 (viii). Doi: 10.1016/j.ogc.2007.12.002.
- Bates D.W., Boyle D.L., Vander Vliet M.B., et al. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J General Int Med.* 1995;10(4):199–205. Doi: 10.1007/BF02600255.
- Budnitz D.S., Pollock D.A., Weidenbach K.N., et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *J Am Med Assoc.* 2006;296(15):1858–66. Doi: 10.1001/jama.296.15.1858.
- Alqenae F.A., Steinke D., Keers R.N. Prevalence and Nature of Medication Errors and Medication-

- Related Harm Following Discharge from Hospital to Community Settings: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2021;43(6):517–37. Doi: 10.1007/s40264-020-00918-3.
16. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии. *Качественная клиническая практика.* 2002;(1):71–7. [Lepakhin V.K., Astakhova A.V., Ovchinnikova E.A., Ovchinnikova L.K. Medical errors as a cause of complications of drug therapy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2002;(1):71–7. (In Russ.)].
17. Karthikeyan M., Balasubramanian T., Khafeel M.I., et al. A Systematic Review on Medication Errors. *Intern. J Drug Develop Res.* 2015;7(4):9–11.
18. Carney S.L. Medication accuracy and general practitioner referral letters. *Intern Med J.* 2006;36(2):132–33. Doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01022.x.
19. Berman A. Reducing medication errors through naming, labeling, and packaging. *J Med Syst.* 2004;28(1):9–29. Doi: 10.1023/b:jo.ms.0000021518.60670.10.
20. Алутдин Р.Н., Переверзев А.П., Романов Б.К., Бунятян Н.Д. Вопросы о влиянии названий и маркировки лекарственных средств на риск развития медицинских ошибок. Безопасность и риск фармакотерапии. 2014;3(4):15–9. [Alutdin R.N., Pereverzev A.P., Romanov B.K., Buniatyanyan N.D. The influence of the names and labeling of medicines on the risk of developing medical errors. *Bezopisnost' i risk farmakoterapii.* 2014;3(4):15–9. (In Russ.)].
21. Mariani E., Kusljic S., Wu A. Interventions to reduce medication errors in adult medical and surgical settings: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:2042098620968309. Doi: 10.1177/2042098620968309.
22. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487–97. Doi: 10.1056/NEJMr050100.
23. Simon S.T., Kini V., Levy A.E., Ho P.M. Medication adherence in cardiovascular medicine. *BMI.* 2021;374:n1493. Doi: 10.1136/bmj.n1493.
24. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 209 p. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=F862E0706A2A09D125828472D248F202?sequence=1> (accessed 29.10.2021).
25. Bailey R., English J., Knee C., Keller A. Treatment Adherence in Integrative Medicine-Part One: Review of Literature. *Integr. Med. (Encinitas).* 2021;20(3):48–60.
26. Burnier M. Is There a Threshold for Medication Adherence? Lessons Learnt From Electronic Monitoring of Drug Adherence. *Front Pharmacol.* 2019;9:1540. Doi: 10.3389/fphar.2018.01540.
27. Jin J., Sklar G.E., Min Sen Oh V., Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):269–86. Doi: 10.2147/tcrm.s1458.
28. Drotar D. (ed.). Promoting Adherence to Medical Treatment in Chronic Childhood Illness: Concepts, Methods, and Interventions. Psychology Press, 2000. 544 p.
29. Ashton Acton Q. Issues in Pharmacology, Pharmacy, Drug Research, and Drug Innovation. ScholarlyEditions, 2012. 4229 p.
30. Wu J.Y., Leung W.Y., Chang S., et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMI.* 2006;333(7567):522. Doi: 10.1136/bmj.38905.447118.2E
31. Bosworth H.B., Granger B.B., Mendys P., et al. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J.* 2011;162(3):412–24. Doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.007.
32. Tisdale J.E., Miller D.A. (ed.). Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. 1399 p.
33. Marcum Z.A., Sevick M.A., Handler S.M. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *JAMA.* 2013;309(20):2105–106. Doi: 10.1001/jama.2013.4638.
34. Sabate E. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003. URL: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1 (accessed 28.10.2021).
35. Tomaszewski M., White C., Patel P., et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart.* 2014;100(11):855–61. Doi: 10.1136/heartjnl-2013-305063 pmid-24694797.
36. Zedler B.K., Kakad P., Colla S., et al. Does packaging with a calendar feature improve adherence to self-administered medication for long-term use? A systematic review. *Clin Ther.* 2011;33(1):62–73. Doi: 10.1016/j.clinthera.2011.02.003.
37. Flaynes R.B., Ackloo E., Sahota N., et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD000011. Doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub3.
38. Anderson L.J., Nuckols T.K., Coles C., et al. Members of the PHARM-DC Group. A systematic overview of systematic reviews evaluating medication adherence interventions. *Am J Health-System Pharm.* 2020;77(2):138–47. Doi: 10.1093/ajhp/zxz284.
39. Bryant J., McDonald V.M., Boyes A., et al. Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir. Res.* 2013;14(1):109. Doi: 10.1186/1465-9921-14-109.

Поступила / Received: 15.11.2021

Принята в печать / Accepted: 24.12.2021

Автор для связи: Ольга Дмитриевна Остроумова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; ostroumova.olga@mail.ru

Corresponding author: Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Therapy and Polymorbid Diseases n.a. Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; ostroumova.olga@mail.ru

ORCID / eLibrary SPIN:

Д.А. Сычев (Sychev D.A.), <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; eLibrary SPIN: 4525-7556

О.Д. Остроумова (Ostroumova O.D.), <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

А.И. Кочетков (Kochetkov A.I.), <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; eLibrary SPIN: 9212-6010

А.П. Переверзев (Pereverzev A.P.), <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>; eLibrary SPIN: 4842-3770

М.В. Клепикова (Klepikova M.V.), <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>; eLibrary SPIN: 1718-1030

Е.Ю. Эбзеева (Ebzeeva E.Yu.), <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>; eLibrary SPIN: 2011-6362

В.А. Дё (De V.A.), <https://orcid.org/0000-0002-3900-758X>

Амплификацию необходимых фрагментов геномной ДНК проводили методом ПЦР на программируемом термоциклере МС2 фирмы «ДНК-технология» (Россия) в 25 мл реакционной смеси следующего состава: 20–100 нг геномной ДНК

или кДНК; по 0,25 мкМ каждого оригинального олигопраймера; по 200 мкМ каждого нуклеозидтрифосфата; 1,0 единица активности ДНК-полимеразы Biotaq («Силекс»); буфер для ПЦР (67 мкМ Tris-HCl; 16,6 мкМ (NH₄)₂SO₄; 0,01% Twin-20; pH 8,8);

3,0–4,0 мкМ MgCl₂; 20–30 мл минерального масла.

Последовательности использованных праймеров и условия проведения PCR представлены в табл. 1.

Амплификацию проводили в стандартных условиях при оптимальной

Таблица 1. Последовательность праймеров и PCR-условия

Ген	Экзон	Последовательность праймеров (5'-3')	Температура отжига (оС)	Длина фрагмента (bp)
SOD1	1	1F-tttgctcgtagctcctctgc	63	189
		1R-agcggcctcgaaacaagc		
	2	2F-gcttttactcactgtgagg	62	256
		2R-gtttagggctactactctg		
	3	3F-gaagtcgtgatgcaggctcag	63	347
3R-gcattccagcatttgggag				
4	4F-aagcctgtttgaagagctg	63	357	
	4R-accgcgactaacaatcaaag			
5	5F-gaggtagtgattacttgacag	60	213	
FUS	1	1F-actgtttccctctgcctg	60	312
		1R-aaaacgaaaagcccagctgg		
	2-3	2F-catcagtgcttgagttagg	63	516
		3R-gaatcgtttgaacccggtag		
	4-5	4F-cactaacagctctgagagg	63	744
		5R-agcaacagagacagagcaag		
	6	6F-ttcattgcctggcactgttc	63	430
		6R-ctaaaccatgcactagggac		
	7	7F-aaaggtcagacaaggggtgg	63	330
		7R-cctttctggagggtgtctg		
	8	8F-gaatttctcctctgggcag	63	411
		8R-ccacaagccaggattttctg		
	9-10	9F-tgataccagttgcttgatgg	62	851
		10R-aacctcaactatggcttg		
	11-12	11F-actttagctgcggttcagg	62	625
12R-aatctgacccaacagtggtg				
13-15	13F-tgaagcttcagttcctcac	63	884	
	15R-gatcaggaattggaaggttac			
ANG	1	F-ggcctaatttggtgatgctg R-gccctggcaatgaatggtg	63	615
VAPB	1	1F-aaaacttaaacggggcgcag	60	424
		1R-aaaaagtgcacaagtgcctcg		
	2	2F-tcgtggatctcaaatctcc	62	356
		2R-atcttctctgctacactgc		
	3	3F-aagacataagagaatgccgg	63	517
		3R-tcgtggatctcaaatctcc		
4	4F-atacatcagggctttctc	60	270	
	4R-tttgcaggaatgggtatgc			
5	5F-tggtggttgctgagaactac	62	351	
	5R-ttcaactggctcatcaacttc			
6	6F-gtttctccgttgcaaaatg	60	358	
	6R-taaatccatgatatgggtgg			
TARDBP	1	1F-cagttattctgacatgaatg	60	378
		1R-aaaagaggctaagatccatg		
	2	2F-tctagatgtaggaggtatg	60	325
		2R-accctatctctatttatacc		
	3	3F-gcatccagttgaaaccattc	60	383
		3R-gccaaagacttcaacaagac		
	4	4F-tggttcaactgctatccaagg	60	408
		4R-acggggtttcaccatggtg		
	5	5F-tgcccagcctatgtcttttg	63	995
		5R-accaatcaggcaaacagcag		

температуре отжига. Для регистрации продуктов ПЦР использовали электрофорез в 3%-ном агарозном геле в присутствии бромистого этидия с последующей визуализацией с помощью документирующей системы GelDoc фирмы BIO-RAD в УФ-излучении.

Все фрагменты были секвенированы с обеих цепей ДНК с использованием Big Dye Terminator's v. 1.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA) и генетического анализатора ABI PRISM 3500xl (Applied Biosystems); анализ результатов секвенирования проводили с помощью программы Chromas. Анализ выявленных изменений нуклеотидной последовательности проводили с помощью Nucleotide BLAST (http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE_TYPE=BlastSearch&BLAST_SPEC=OGP_9606_9558&LINK_LOC=blasthome#) и баз данных HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>), NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) и Ensembl (<http://www.ensembl.org/index.html>).

Для выявления увеличения числа GGGGCC-повторов в гене *C9orf72* разработана двухэтапная система. На первом этапе осуществляется детекция коротких аллелей методом ПЦР. В случае выявления двух аллелей с нормальным количеством повторов ALS-TD1 исключается.

При выявлении одного короткого аллеля в гомиготном состоянии проводится исследование методом ПЦР с праймером, комплементарным повтору, и праймером, меченным флуоресцентным красителем FAM, с последующим фрагментарным анализом на секвенаторе для подтверждения или исключения наличия длинного аллеля с увеличенным числом GGGGCC-повторов.

Последовательность праймеров представлена в табл. 2.

Аmplификацию необходимых фрагментов ДНК проводили на програм-

мируемом плащечном термоциклере DNA Engine Tetrad 2 Cycler (Bio-Rad, USA) в 25 мл объеме реакционной смеси следующего состава: 0,1–1,0 мг геномной ДНК; 0,25 мкМ каждого оригинального олигопраймера; по 200 мкМ каждого нуклеозидтрифосфата; 1,0 единица мкМ (NH₄)₂SO₄; 0,01% Twin-20; pH 8,8; 1,6 М Betaine, 5% DMSO, 1 мкМ MgCl₂. Температура отжига праймеров составила 58°C.

Разделение продукта реакции первого этапа проводили в полиакриламидном геле (соотношение АА/БА 29:1,8%) размером 20x20 см в камере для вертикального электрофореза «Helicon». Используемое напряжение: 270 В. Анализ осуществлялся на системе гель-документирования «BioRad».

Результаты амплификации второго этапа оценивали методом фрагментного анализа на приборе 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Japan).

Результаты

Мутации в гене *SOD1* выявлены у двоих больных БАС и у троих родственников первой из них. Мутации в гене *ANG* выявлены у одной больной БАС и у ее здорового сына. Мутация в гене *VAPB* выявлена у одного пациента с БАС. Мутация в гене *TARDBP* выявлена у одного пациента со спорадическим БАС и у двух с семейным БАС. Мутации гена *C9orf72* выявлена у одной больной БАС с лобно-височной деменцией, а также у ее здоровой дочери.

Клинический случай 1

Больная Р. 43 лет больна в течение 3 лет. Проживает с семьей в Астраханской области. Заболевание началось со слабости в левой ноге. В неврологическом статусе нет когнитивных нарушений и расстройств черепных нервов, тетрапарез до плечи в стопах, парез до 2–3 баллов в передней группе мышц бедер, кистей с преобладанием в разгибателях, верх-

нем плечевом поясе с преобладанием слева, гиперрефлексия с рук с патологическими знаками, ахилловы рефлексы не вызываются, фасцикуляции в бедрах и плечах, атрофии мышц ног, кистей, верхнего плечевого пояса, чувствительность и координация, тазовые функции не нарушены. Диагноз: болезнь мотонейрона, БАС, поясничный дебют, классический вариант, быстрое прогрессирование.

Семейный анамнез. У больной была сестра, умершая от БАС в возрасте 43 лет, заболела в 39 лет. Имел место поясничный дебют БАС. У больной двое здоровых детей – 11 и 15 лет. У сестры больной остался здоровый сын 14 лет. Родителям больной 63 и 67 лет, они здоровы.

У больной (3) и обоих ее детей (1 и 2), а также у сына ее покойной сестры (6) выявлена мутация в гене *SOD1* с 50G>C (p.17Gly>Ala) CM983777 NM_000454.4 в гетерозиготном состоянии (рис. 1, 2). У бабушки (4) и дедушки (5) больной, тети больной (7) данной мутации в гене *SOD1* не выявлено. Родители больной обследованы не были.

Клинический случай 2

Больная Ц. 55 лет проживает в Вязьме Смоленской области, жалуется на слабость в руках и ногах, эпизоды замедления речи и редкие поперхивания, сложно дышать лежа на спине, генерализованные мышечные подергивания, легкие нарушения сна, часто плаксивость. Заболела в феврале 2014 г.: появилась слабость в левой кисти.

При игольчатой ЭМГ выявлены нейрональные изменения в мышцах рук и в меньшей степени – в ногах с признаками текущего денервационно-реиннервационного процесса. МРТ шейного отдела позвоночника – признаки остеохондроза, интрамедуллярных изменений нет. МРТ головного мозга – внутренняя гидроцефалия. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки – объемное образова-

Таблица 2. Праймеры, применявшиеся в ПЦР-реакции для детекции экспансии GGGGCC-повтора

Последовательность праймеров, 5'@3'	Этапы
C9orf72 F CCAGAAGAAAACAAGGAGGGAAACAAC C9orf72 R GCAGGCACCGCAACCGCAGC	Этап 1
C9orf72 FL GTTCGTACGTGAATCGCGGTACGGGGCCGGGGCCGGGGCC C9orf72 R GCAGGCACCGCAACCGCAGC (FAM-меченый)	Этап 2

Рис. 1. Мутация в гене *SOD1* с.50G>C (p.17Gly>Ala) CM 983777

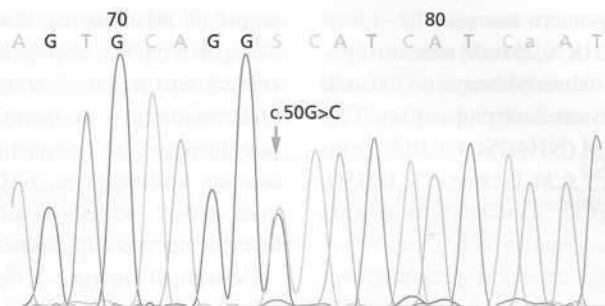


Рис. 2. Генеалогия больной с мутацией *SOD1*

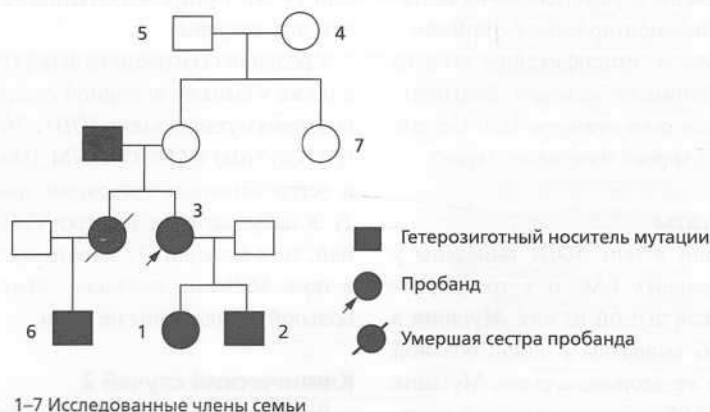
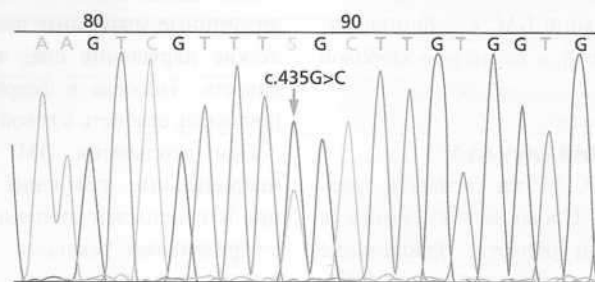


Рис. 3. Мутация в гене *SOD1* с.435G>C (p.145 Leu>Phe) CM 930687



ние переднего средостения (целомическая киста перикарда? вилочковой железы?).

Семейный анамнез: мать больной умерла в возрасте 70 лет, были нарушения речи, поперхивания при глотании, трудности в самообслуживании, умерла после поперхивания. У больной дочь 33 лет и сын 28 лет, отец больной умер после инсульта в 62 года, у больной есть сестра 59 лет, второй

сестре 60 лет, младшей – 53 года, у всех есть здоровые дети. Бабушка и дедушка по линии папы были долгожителями. Дедушка по линии мамы погиб на войне в возрасте примерно 40 лет, бабушка по линии мамы умерла в возрасте 64 лет, страдала нарушениями ходьбы, нарушением движений в руках и одышкой.

При осмотре в неврологическом статусе: когнитивные нарушения,

расстройства черепных нервов нет, двусторонний рефлекс Маринеско, тетрапарез до глубокого пареза в руках, 3 балла в ягодичах, грубые атрофии мышц рук, единичные фасцикуляции в руках и ногах, гипорефлексия, координация и чувствительность не нарушены, одышка в положении лежа. Спирография – жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 55%, форсированная жизненная емкость легких 51%, значительные рестриктивные нарушения.

ЭМГ – декремент-тест при разночастотной стимуляции при частоте 3 Гц, сила тока – 50 мА, первоначально получен декремент 16% от 1-го к 3-му ответу, далее декремент 44% на стимуляции частотой 50 Гц, далее декремент 33% на частоте 3 Гц, далее декремент 83% (т.е. получены феномены и посттетанического истощения, и посттетанической фасилитации).

Диагноз: семейная болезнь двигательного нейрона (боковой амиотрофический склероз, шейный дебют, сегментарно-ядерный вариант, быстрое прогрессирование – 21 балл в год по шкале ALSFRSR). Внутренняя атрофическая гидроцефалия. Сочетанная генерализованная форма миастении, вероятная тимома переднего средостения. Дыхательная недостаточность 2-й степени.

У больной выявлена мутация с.435G>C (p.145 Leu>Phe) CM 930687 NM_000454.4 в гене *SOD1* в гетерозиготном состоянии. У детей пациентки данной мутации не выявлено (рис. 3).

Клинический случай 3

Больная А. 68 лет. Проживает в г. Каменско-Уральском Свердловской области. Жалуется на отсутствие речи, нарушение глотания жидкости и твердой пищи, снижение массы тела за время болезни (1,5 года) на 20 кг, слабость в руках и ногах, мышечные подергивания, слюнотечение, нарушения сна, плаксивость. В неврологическом статусе общемозговых и менингеальных симптомов нет, при оценке по Монреальской шкале когнитивных расстройств оценка 18 баллов (норма – 26–30), умеренные когнитивные нарушения. Жевание ослаблено, парез круговой мышцы рта, язык в полости рта с фасцикуляциями и атрофи-

ями, слюнотечение, парез мягкого неба справа, оживлен мандибулярный рефлекс, рефлексы Маринеско с двух сторон, трипарез до 4 баллов в плечах и до 3 в разгибателях правой стопы, атрофии мышц стоп, кистей, вызванные фасцикуляции мышц верхнего плечевого пояса, сухожильные рефлексы с рук и коленные рефлексы оживлены, ахилловы снижены, подошвенные индифферентны, патологические кистевые рефлексы Якобсона и Россолимо, живот немного втягивается на вдохе (парез диафрагмы), чувствительность и координация не нарушены. Диагноз: болезнь мотонейрона, БАС, бульбарный дебют с трипарезом, алиментарная и дыхательная недостаточность, лобно-височные когнитивные экзекutorно-семантические нарушения.

Семейный анамнез. Мать больной также страдала бульбарным дебютом БАС с нарушениями речи, глотания, похуданием, слабостью в конечностях, умерла в возрасте 71 года. Больная имеет двух здоровых детей, сына 44 лет и дочь 39 лет.

У больной и ее здорового сына выявлена мутация в гене *ANG* в гетерозиготном состоянии с.208 A>G (p.70 Ile>Val) CM 060832 NM_001145.4 (рис. 4). Мутаций в генах *SOD1*, *FUS*, *VAPB*, *TARDBP* не выявлено. Ген *C9orf72* не исследовался. Гены *SOD1* и *VAPB* у пациентов исследовались в Университете Умеа (Швеция), прочие — в России.

Клинический случай 4

Больной Г. 62 лет проживает в Ижевске. В течение полугода отмечает слабость в плечах, ощущение подергиваний. При обследовании на МРТ шейного отдела позвоночника выявлена грыжа С5-6 и С6-7 до 3 мм. В неврологическом статусе когнитивных симптомов нет, черепная иннервация в норме, парез в дельтовидных мышцах и бицепсах до 2–3,5 баллов больше справа, атрофии и фасцикуляции мышц верхнего плечевого пояса, сухожильные рефлексы с рук снижены, с ног — средней живости, патологические кистевые рефлексы, чувствительных, координаторных и тазовых нарушений нет. При игольчатой ЭМГ

Рис. 4. Мутация в гене *ANG* с.208 A>G (p.70 Ile>Val) CM 060832

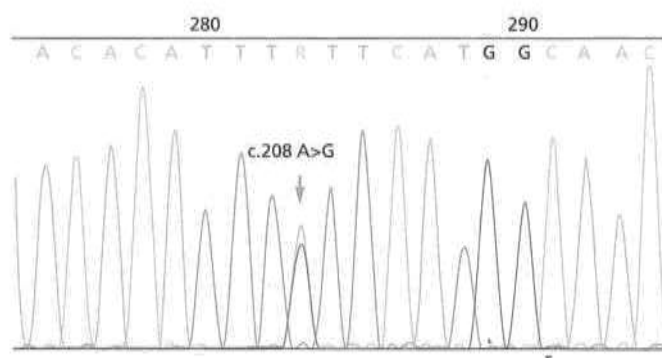
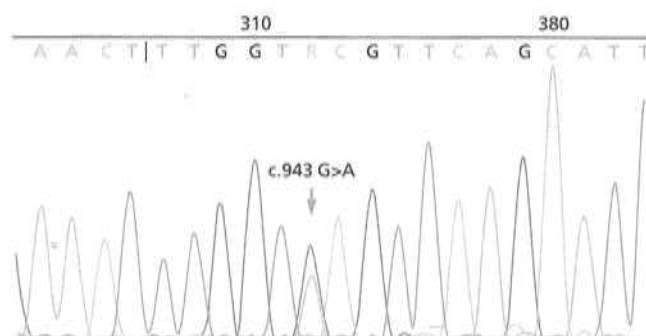


Рис. 5. Мутация в гене *TARDBP* с.943 G>A (p.315 Ala>Thr) CM 081840



выявляется спонтанная активность мышечных волокон и двигательных единиц в правой дельтовидной мышце и правой прямой мышце бедра с выраженным повышением длительностей и амплитуд потенциалов двигательных единиц. Диагноз: болезнь мотонейрона, БАС, шейный дебют, синдром Вульпиана–Бернардта, сегментарно-ядерный вариант, быстрое прогрессирование.

На приеме больной был вместе с братом, который настаивал на сокрытии диагноза.

У больного выявлена мутация гена *TARDBP* с.943 G>A (p.315 Ala>Thr) CM 081840 NM_007375.3 в гетерозиготном состоянии (рис. 5).

Кроме того, были обследованы больная Д. 66 лет с бульбарным дебютом БАС и ее сестра А. 65 лет с поясничным дебютом БАС. У обеих выявлена гетерозиготная мутация в гене *TARDBP* G 298 S.

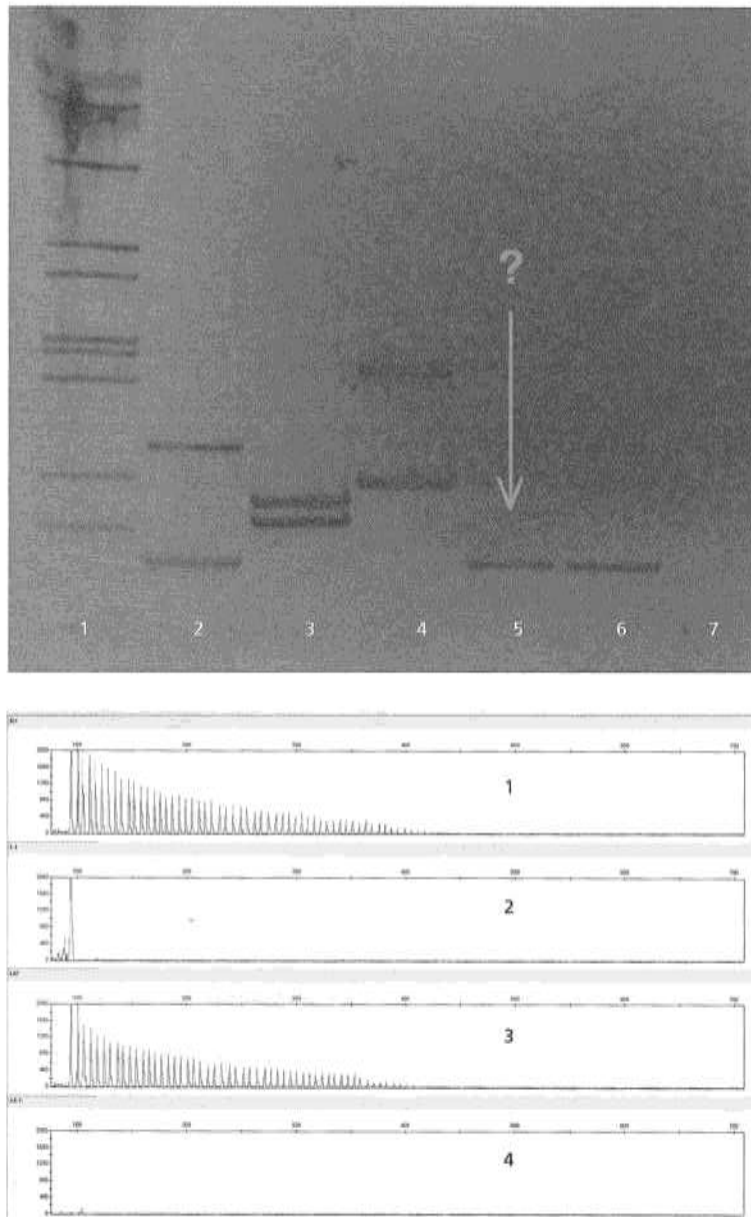
Клинический случай 5

Больная О. 64 лет в течение года не предъявляла жалоб, однако ее родные замечали забывчивость, инертность, нарушения самообслуживания, неоднократно терялась на улице, изредка проявляла агрессивность при критике. Также родственники заметили у больной смазанность речи и похудание правой кисти.

Семейный анамнез: ранее случаев подобного заболевания в семье отмечено не было. Родители пациентки были здоровыми и умерли в возрасте 83 и 85 лет. У пациентки две дочери и один сын.

При осмотре в неврологическом статусе: лог-ранк по шкале лобно-височной деменции –0,35 (тяжелые нарушения). Больная дезориентирована во времени, ориентирована на месте, не может нарисовать часы, скопировать кубик, выполнить тест на программирование. Узнавание не нару-

Рис. 6. Мутация *C9orf72*



шено. Слухоречевая память снижена. Нейродинамические нарушения. При тесте на обобщение указывает различия. Оценка по Монреальской шкале 10 баллов (тяжелые нарушения). Глазодвигательных нарушений нет. Жевание не нарушено, мимика не нарушена. Легкая дизартрия и дисфагия. Язык с фасцикуляциями без атрофий. Парезов мышц шеи нет. Парез сгибателей и разгибателей правой кисти до 3 баллов с атрофией первой дорсальной межкостной мышцы. Сухожильные рефлексы

низкие, мышечный тонус не изменен. Патологических рефлексов нет. Чувствительность не нарушена. Тесты на координацию, спирографический маневр не выполняет из-за нарушения понимания команд. Диагноз: боковой амиотрофический склероз в сочетании с лобно-височной деменцией.

У пациентки выявлено увеличение числа GGGGCC-повторов в гене *C9orf72* (рис. 6). Аналогичная мутация выявлена у одной из дочерей пациентки, у сына не выявлена. Вторая дочь от исследования отказалась.

Обсуждение

Мутация G17A гена *SOD1* была впервые описана в португальской, затем в японской семье больных БАС [23]. Клинические детали не сообщаются. Тем не менее следует отметить, что две пациентки с БАС, описанные в настоящей работе, заболели в возрасте около 40 лет, и у них отмечен поясничный дебют БАС с продолжительностью жизни порядка 4–5 лет.

Мутация гена *SOD1* L144F описана в первые годы обнаружения мутаций гена *SOD1* при БАС. Впоследствии P. Corsia et al. описали семью с тремя пациентами с атипичным респираторным дебютом БАС и этой мутацией гена *SOD1* [24]. Интересно отметить, что мы поставили больной по результатам декремент-теста на ЭМГ сочетанную миастению, у больной имела место вероятная тимома переднего средостения. Похожий случай описан в обзоре R. Bedlack по препарату луназин в 2014 г. у некоего мистера Мак Даффа, у которого за несколько лет до развития БАС имела место подтвержденная миастения, а впоследствии он заболел шейным дебютом и сегментарно-ядерным вариантом БАС, как и наша больная, с улучшением симптоматики после применения препарата луназин [20]. Больная наблюдалась в рамках Благотворительного фонда помощи больным БАС им. Н.И. Левицкой, пользовалась прибором неинвазивной вентиляции легких. От луназина, который пациентка принимала в течение 6 месяцев, улучшений не было. Следует также отметить на указание на БАС в семейном анамнезе больной: мать больной умерла от поперхивания (дебют неясен), бабушка страдала нарушениями ходьбы, движений рук и дыхательными нарушениями, т.е., вероятно, поясничным дебютом БАС. Следовательно, можно сделать вывод о фенотипической гетерогенности БАС в данной семье, однако респираторный дебют у матери больной сомнителен.

Мутации *SOD1* выявлены нами в семейных случаях БАС в 3,3%, в НЦ неврологии РАН частота в 24% случаев [14].

Клиническая картина БАС при мутациях в гене *ANG* весьма разнообразна. На данные мутации приходится до 1% случаев семейного и спорадического

БАС [25, 26]. Тем не менее следует отметить, что обе описанные нами больные БАС с мутацией 170V страдали бульбарным дебютом и заболели в возрасте 65–70 лет, продолжительность жизни составила 1,5–2,0 года. У больной имели место лобно-височные когнитивные нарушения. Мутация *ANG* выявлена нами в 1,5% семейных случаев БАС, в НЦ неврологии РАН – в 1,05% случаев были спорадическими.

Мутации в гене *TARDBP* или TDP-43, TAR-ДНК-связывающем белке вызывают случаи как семейного, так и спорадического БАС, ассоциированных с наличием TARDBP-позитивных убиквитинированных/tau-негативных включений, могут приводить к развитию случаев БАС с деменцией. Ген локализован на хромосоме 1p36.22, наследование мутаций происходит по АД-типу [27]. Мутации этого гена встречаются у 5–6% больных семейным БАС [2, 28, 29]. Характерны более раннее начало болез-

ни, шейный дебют, медленное прогрессирование [30]. У некоторых больных развивается лобно-височная деменция. Описаны случаи лобно-височной деменции без БАС, ассоциированные с мутациями этого гена [31]. Мутация, описанная нами, была описана ранее P. Corcia et al. в 2012 г.: пациентка заболела шейным дебютом БАС в возрасте 50 лет, впоследствии у нее развилась лобно-височная деменция. У больного, описанного нами, также был шейный дебют БАС, более поздний возраст начала, не было когнитивных нарушений. Дальнейшая судьба данного пациента нам не известна в силу непонимания особенностей заболевания в его случае его родственниками. Мутация этого гена обнаружена в российской популяции впервые, как и мутация *G298S* в другой семье [14].

Мутация *C9orf72* выявлена нами с частотой 1,5% в спорадическом случае, в НЦ неврологии РАН – в 1,8%.

Заключение

Проведенное исследование выявило мутации различных каузативных генов БАС в российской популяции с определенными характерными клиническими особенностями, частота выявленных поражений генов меньше ранее опубликованной для гена *SOD1* и совпадает с ранее опубликованными данными для генов *ANG* и *C9orf72*. Частота встречаемости мутаций гена *C9orf72* значительно ниже таковых в европейских странах. Мутации гена *TARDBP* выявлена в России впервые. Необходимы дальнейшие исследования по изучению мутаций каузативных генов БАС в России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosen D.R., Siddique T., Patterson D., et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;362:59. Doi: 10.1038/362059a0.
- Millecamps S., Salachas F., Cazenou C., et al. *SOD1*, *ANG*, *VAPB*, *TARDBP*, and *FUS* mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis: genotype-phenotype correlations. *J Med Genet*. 2010;47:554. Doi: 10.1136/jmg.2010.077180.
- DeJesus-Hernandez M., Mackenzie I.R., Boeve B.F., et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of *C9ORF72* causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72:245. Doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.011.
- Chow C.Y., Landers J.E., Bergren S.K., et al. Deleterious variants of *FIG4*, a phosphoinositide phosphatase, in patients with ALS. *Am J Hum Genet*. 2009;84:85. Doi: 10.1016/j.ajhg.2008.12.010.
- Belzil V.V., Daoud H., Desjarlais A., et al. Analysis of *OPTN* as a causative gene for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2011;32:555.e13. Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.001.
- Nalbandian A., Donkersvoort S., Dec E., et al. The multiple faces of valosin-containing protein-associated diseases: inclusion body myopathy with Paget's disease of bone, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis. *J Mol Neurosci*. 2011;45:522. Doi: 10.1007/s12031-011-9627-y.
- Wu C.H., Fallini C., Ticozzi N., et al. Mutations in the *profilin 1* gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 2012;488:499. Doi: 10.1038/nature11280.
- Deng H.X., Chen W., Hong S.T., et al. Mutations in *UBQLN2* cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature*. 2011;477:211. Doi: 10.1038/nature10353.
- Andersen P.M. Amyotrophic lateral sclerosis and Cu/Zn-superoxide dismutase. A clinical, genetic and enzymatic study. Doctoral thesis Umeå University: Umeå, Sweden, 1997.
- Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. и др. Спорадический боковой амиотрофический склероз у пациентов с *Asp90Ala* мутацией медь-цинк-содержащей супероксиддисмутазы в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000;100(1):44–7. [Skvortsova V.I., Limborskaya S.A., Slominskii P.A. et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis in patients with *Asp90Ala* mutation of copper-zinc-containing superoxide dismutase in Russia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000;100(1):44–7. (In Russ.)].
- Skvortsova V.I., Slominskii P.A., Levitsky G.N., et al. Molecular genetic and biochemical studies of Russian patients with sporadic motor neuron disease. In: *Amyotrophic lateral sclerosis: new research*. Ed. C. Murray. Nova Biomedical books, New York. 2006. P. 23–346.
- Perco S., Schenone A., Bordo D., et al. A *SOD1* gene mutation in a patient with slowly progressive familial ALS. *Neurol*. 1999;53(2):404–6. Doi: 10.1212/wnl.53.2.404.
- Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. и др. Особенности спорадической болезни двигательного нейрона, ассоциированной с мутациями *G12R* и *D90A* в российской популяции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(11):46–52. [Skvortsova V.I., Limborskaya S.A., Slominskii P.A. et al. Peculiarities of sporadic motor neuron disease associated with *G12R* and *D90A* mutations in the Russian population. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;103(11):46–52. (In Russ.)].
- Абрамичева Н.Ю., Лысогорская Е.В., Шпилыкова Ю.С. и др. Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в российской популяции. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(4):21–7. [Abramicheva N.Yu., Lysogorskaya E.V., Shpilukova Yu.S. et al. Molecular structure of amyotrophic lateral sclerosis in the Russian population. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2016;6(4):21–7. (In Russ.)].
- Herrmann B., Parlato R. *C9orf72*-associated neurodegeneration in ALS-FTD: breaking new ground in ribosomal RNA and nucleolar

- dysfunction. *Cell Tiss. Res.* Doi: 10.1007/s00441-018-2806-1.
16. Шпиллюкова Ю.А., Рослякова А.А., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. Доклиническое медико-генетическое консультирование при боковом амиотрофическом склерозе. *Нервно-мышечные болезни.* 2017;7(4):50–5. [Shpilyukova Yu.A., Roslyakova A.A., Zakharova M.N., Illarioshkin S.N. Preclinical medical genetic counseling in amyotrophic lateral sclerosis. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2017;7(4):50–5. (In Russ.)].
 17. Lamp M., Origone P, Geroldi A., et al. Twenty years of molecular analyses in amyotrophic lateral sclerosis: genetic landscape of Italian patients. *Neurobiol Aging.* 2018;66:179.e5–179.e16. Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.013.
 18. Muller K., Brenner D., Weydt P, et al, the German ALS network MND-NET; Comprehensive analysis of the mutation spectrum in 301 German ALS families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;0:1–11. Doi: 10.1136/jnnp-2017-317611.
 19. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M., Munsat T.L., and Airlie House "Current Issues in ALS Therapeutic Trials" Workshop Contributors (1998). El Escorial Revised: Revised Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. URL: <http://www.wfnals.org/Articles/elescorial1998.html> (The WFN/ALS Website).
 20. Neary D., Snowden J.S., Gustafson L., et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurol.* 1998;51(6):1546–54. Doi: 10.1212/wnl.51.6.1546.
 21. Hudson A.J. Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical evidence of differences in pathology and pathogenesis. In A.J. Hudson (ed). *Amyotrophic lateral sclerosis.* University of Toronto Press, Toronto, 1990. P.108–43.
 22. Хондкариан О.А., Бунина Т.Л., Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. М., 1978. [Hondkarian O.A., Bunina T.L., Zavali-shin I.A. Lateral amyotrophic sclerosis. М., 1978. (In Russ.)].
 23. ALS online genetics database. URL: <http://alsod.iop.kcl.ac.uk/Als/index.aspx> (доступ: 10.05.2020).
 24. Corcia P, Petiot P, Stevic Z., et al. Respiratory onset in an ALS family with L144F SOD1 mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(7):747–49. Doi: 10.1136/jnnp.2009.197558.
 25. URL: <http://www.alsportal.ru/latest-news/alsuntangledunasin>
 26. Greenway M.J., Andersen P.M., Russ C., et al. ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet.* 2006;38:411. Doi: 10.1038/ng1742.
 27. Wu D., Yu W., Kishikawa H., et al. Angiogenin loss-of-function mutations in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2007;62:609. Doi: 10.1002/ana.21221.
 28. Hand C.K., Khoris J., Salachas F, et al. A novel locus for familial amyotrophic lateral sclerosis, on chromosome 18q. *Am J Hum Genet.* 2002;70:251. Doi: 10.1086/337945.
 29. Chance P.F., Rabin B.A., Ryan S.G., et al. Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet.* 1998;62:633. Doi: 10.1086/301769.
 30. Sreedharan J., Blair I.P., Tripathi V.B., et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Sci.* 2008;319:1668. Doi: 10.1126/science.1154584.
 31. Corcia P, Valdmanis P, Millicamps S., et al. Phenotype and genotype analysis in amyotrophic lateral sclerosis with TARDBP gene mutations. *Neurol.* 2012;78:1519. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3182553c88.
 32. Nishimura A.L., Mitne-Neto M., Silva H.C., et al. A novel locus for late onset amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease variant at 20q13. *J Med Genet.* 2004;41:315. Doi: 10.1136/jmg.2003.013029.
 33. Nishimura A.L., Mitne-Neto M., Silva H.C., et al. A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2004;75:822. Doi: 10.1086/425287.

Поступила / Received: 31.01.2022

Принята в печать / Accepted: 28.02.2022

Автор для связи: Глеб Николаевич Левицкий, Клиника Глеба Левицкого (Москва), Благотворительный фонд помощи больным боковым амиотрофическим склерозом им. Н.И. Левицкой, Москва, Россия; alsrus@gmail.com

Corresponding author: Gleb N. Levitsky, Gleb Levitsky Clinic (Moscow), N.I. Levitskaya Russian Charity ALS Foundation, Moscow, Russia; alsrus@gmail.com

ORCID:

- Г.Н. Левицкий (G.N. Levitsky), <https://orcid.org/0000-0001-9321-913X>
 Н.В. Милованова (N.V. Milovanova), <https://orcid.org/0000-0001-9454-5789>
 А.В. Поляков (A.V. Polyakov), <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>
 В.В. Забненкова (V.V. Zabnenkova), <https://orcid.org/0000-0002-0649-5062>
 М.А. Струк (M.A. Struk), <https://orcid.org/0000-0003-4594-4462>



Соматулин® Аутожель®

ланреотид

СТРЕМИСЬ К ПРОГРЕССУ ДОСТИГАЙ ЦЕЛИ БУДЬ ЛУЧШИМ



**Эффективность
и благоприятный
профиль
безопасности**

**Улучшение
качества жизни**

**Новый,
удобный,
предварительно
заполненный
шприц для
выполнения
подкожных
инъекций**

• Соматулин® Аутожель® обеспечивает стабильный контроль ИФР-1 и ГР, а также размера опухоли без отрицательного влияния на гликемию у пациентов с акромегалией и сахарным диабетом^{1,4}

• Соматулин® Аутожель® приводит к улучшению качества жизни путем уменьшения количества инъекций до 6-8 в год за счет увеличения интервала между инъекциями⁷

• Глубокое подкожное введение препарата Соматулин® Аутожель® позволяет минимизировать боль в месте инъекции и снизить возможность развития нежелательных явлений^{1,4}

• Соматулин® Аутожель® подходит для самостоятельного введения благодаря предзаполненному шприцу, готовому к применению^{2,5}

1. Caron P.J. et al. Clinical Endocrinol 2015. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг. 3. Salvatori R. et al. Pituitary 2010;13(2):115-22. 4. Haramati N. et al. Arch Fam Med. 1994;3(2):146-148. 5. S. Adelman D.T. et al. Medical Devices: Evidence and Research 2012. 6. Salvatori R. et al. Pituitary 2010. 7. Neggers SJCM, et al. Eur J Endocrinol 2015;173:313-323. 8. Caron P.J. et al. Clinical Endocrinology - 2017 - T. 86 - №. 4 - С. 541-551

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутожель® ЛСР-003497/09 **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Соматулин® Аутожель® **МНН:** ланреотид **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** гель для подкожного введения пролонгированного действия. **СОСТАВ:** Соматулин® Аутожель® 120 мг. Активное вещество: ланреотида ацетат - 149,4 мг/шприц (125,1 мг/шприц). Вспомогательные вещества: вода для инъекций - 357,8 мг/шприц, уксусная кислота ледяная - до pH 6,1 ± 0,3. Общая масса - 510,0 мг/шприц, масса, вводимая при инъекции, - 488,0 мг/шприц. Вводимая доза ланреотида - 120,0 мг/шприц. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** соматостатина аналог синтетический. **КОД АТХ:** H01CB03. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** - Терапия пациентов с акромегалией, у которых концентрация ГР и/или инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) остается повышенной после оперативного лечения и/или лучевой терапии; или пациентов которым показано проведение медикаментозной терапии. Результатом терапии у пациентов с акромегалией является снижение концентраций ГР и ИФР-1 или нормализация их концентрации;

Терапия клинических симптомов акромегалии; **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ланреотиду или родственным пептидам. Противопоказано у детей и подростков до 18 лет. С осторожностью: колелитиз, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет, начало терапии у пациентов с брадикардией. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Акромегалия. У пациентов, получающих терапию аналогами соматостатина в первый раз, рекомендуемая начальная доза составляет 60 мг - 120 мг каждые 28 дней. Например, у пациентов, ранее получавших инъекции препарата Соматулин®, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия в дозе 30 мг каждые 14 дней, начальная доза препарата Соматулин® Аутожель®, гель для подкожного введения пролонгированного действия, должна составлять 60 мг каждые 28 дней. У пациентов, получавших инъекции препарата Соматулин® лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, в дозе 30 мг каждые 10 дней, начальная доза препарата Соматулин® Аутожель®, гель для подкожного введения пролонгированного действия, должна составлять 90 мг каждые 28 дней. У пациентов, получавших инъекции препарата Соматулин®, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, в дозе 30 мг каждые 7 дней, начальная доза препарата Соматулин® Аутожель®, гель для подкожного введения пролонгированного действия, должна составлять 120 мг каждые 28 дней. В дальнейшем, у всех пациентов доза должна подбираться индивидуально в зависимости от ответной реакции пациента (которая оценивается на основании выраженности клинических симптомов и/или снижения концентрации ГР и/или ИФР-1). Если ожидаемый ответ не был достигнут, доза может быть увеличена. У пациентов, у которых на фоне терапии получены концентрации ГР ниже 1 нг/мл (около 2 мЕД/л), сывороточные концентрации ИФР-1 нормализовались и наиболее обратимые признаки акромегалии исчезли, ежемесячная доза может быть снижена. При необходимости, можно назначать препарат Соматулин® Аутожель® в дозе 120 мг с увеличенным интервалом - каждые 42-56 дней. У пациентов, получающих препарат Соматулин® Аутожель® в дозе 60 мг или 90 мг каждые 28 дней, при достижении хорошего контроля над заболеванием (концентрация ГР менее 2,5 нг/мл (около 5 мЕД/л), но выше 1 нг/мл (около 2 мЕД/л), нормализация концентрации ИФР-1), доза препарата должна поддерживаться на этом же уровне, или возможно применение препарата Соматулин® Аутожель® в дозе 120 мг с увеличенным интервалом введения - 56 или 42 дня, соответственно. У пациентов, у которых клинические симптомы и биохимические параметры заболевания адекватно контролируются не удачно (концентрация ГР выше 2,5 нг/мл (около 5 мЕД/л) или концентрации ИФР-1 выше нормы), доза препарата Соматулин® Аутожель® может быть увеличена до максимальной: 120 мг каждые 28 дней. Всем пациентам показан регулярный долгосрочный контроль клинических симптомов, концентрации ГР и ИФР-1. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** показано проведение симптоматической терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ**

ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: может снижать абсорбцию в кишечнике одновременно принимаемых препаратов, в том числе циклоспорина (может возникнуть необходимость корректировать дозу). При одновременном применении аналогов соматостатина и бромокриптина может повыситься биодоступность бромокриптина. При одновременном применении с лекарственными средствами, снижающими частоту сердечного ритма (такими как бета-адреноблокаторы), может понадобиться коррекция дозы одновременно принимаемого препарата. Может снижать метаболический клиренс препаратов, метаболизируемых с помощью ферментов цитохрома P450. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, метаболизируемыми в основном с помощью CYP3A4 и имеющими низкий терапевтический индекс (хинидин, терфенадин).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ: было сообщено, что на фоне терапии препаратом может развиваться головокружение. При введении данного побочного действия не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **ФОРМА ВЫПУСКА:** гель для подкожного введения пролонгированного действия 60 мг; 90 мг; 120 мг. Шприц с защитным устройством в комплекте с иглой, упакованный в пакет из полиэтилентерефталата/алюминия/полиэтилена, вместе с инструкцией по применению помещен в пачку картонную. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** 2-8 °С (в холодильнике), в недоступном для детей месте. Не замораживать. **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: по рецепту.

Дополнительная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация о лекарственном средстве предоставляется медицинским работникам в соответствии с пп. 4 п. 1 и п. 2 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» для информирования пациентов об аналогичных лекарственных средствах. Имеются противопоказания. Перед использованием следует ознакомиться с инструкцией или обратиться за консультацией к специалисту. ООО «Ипсен»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 17-23, этаж 2, ком. 10-27, 30-39 4/1-14; тел. +7 (495) 258-54-00, факс +7 (495) 258-54-01; www.ipсен.ru. Служба медицинской информации по препарату компании «Ипсен» (в рамках инструкции по применению): тел. в (800) 700-40-25 (бесплатный номер телефона по всей Российской Федерации); электронная почта Medical.Information.Russia.CIS@ipсен.com. Контакты для информации о нежелательных явлениях/реакциях, для претензий на качество продуктов компании: +7 (916) 999-30-28 (круглосуточно); электронная почта pharmacovigilance.russia@ipсен.com

На правах рекламы.

ИПСЕН

ЗОМ-RU-000278-01092020

© К.А. Давыдова, А.Н. Комаров, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.3.26-30>

Когнитивная дисфункция при гипоксической энцефалопатии. Диагностика, профилактика, реабилитация

К.А. Давыдова¹, А.Н. Комаров²

¹ ООО «Кинезис», Москва, Россия

² Национальный центр развития технологий социальной поддержки и реабилитации «Доверие», Москва, Россия

Cognitive dysfunction in hypoxic encephalopathy. Diagnostics, prevention, rehabilitation

K.A. Davydova¹, A.N. Komarov²

¹ Kinesis LLC, Moscow, Russia

² "Doverie" National Center for Social Support and Rehabilitation Technologies, Moscow, Russia

В статье проведен обзор когнитивной дисфункции при гипоксической энцефалопатии с позиции нейропсихолога, рассмотрены методы ее диагностики и восстановления путем нейропсихологической коррекции, включая современные инновационные технологии удаленного доступа. В качестве примера, заслуживающего внимания, приведена платформа когнитивной телереабилитации GNPT испанского института Гутманн и ее применение на территории РФ с учетом пилотной адаптации. Также приведены клинические случаи, данные эффективности на первом этапе внедрения программы. Появление новых технологичных инструментов – это возможность получить своевременную и так необходимую пациентам в раннем восстановительном периоде реабилитацию и улучшить качество их жизни.

Ключевые слова: когнитивная дисфункция, нейропсихология, диагностика, нейропсихологическая коррекция, когнитивная реабилитация, телереабилитация

Для цитирования: Давыдова К.А., Комаров А.Н. Когнитивная дисфункция при гипоксической энцефалопатии. Диагностика, профилактика, реабилитация. Фарматека. 2022;29(3):26–30. doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.26-30

The article provides an overview of cognitive dysfunction in hypoxic encephalopathy from the perspective of a neuropsychologist, and considers methods for its diagnosis and recovery through neuropsychological correction, including modern innovative remote access technologies. As a promising example, the GNPT cognitive telerehabilitation platform of the Spanish Gutmann Institute and its application on the territory of the Russian Federation, taking into account pilot adaptation, are presented. Clinical cases, data on effectiveness at the first stage of the program implementation are also discussed. The emergence of new technological tools is an opportunity to receive timely rehabilitation so necessary for patients in the early recovery period, and improve their quality of life.

Keywords: cognitive dysfunction, neuropsychology, diagnostics, neuropsychological correction, cognitive rehabilitation, telerehabilitation

For citations: Davydova K.A., Komarov A.N. Cognitive dysfunction in hypoxic encephalopathy. Diagnostics, prevention, rehabilitation. Farmateka. 2022;29(3):26–30. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.26-30

Введение

Когнитивная дисфункция (КД) является актуальной проблемой в современном нейронаучном пространстве. Гипоксическая энцефалопатия (ГЭ) – это патологическое состояние мозга, при котором нейроны недополучают кислород и питание в целом, в результате чего нервная ткань разрушается, приводя к необратимым и тяжелым последствиям для всего организма. ГЭ может быть сосудистого, токсического, дисциркуляторного, посттравматического и др. типов.

Это расстройство диагностируется как у новорожденных, так и у взрослых пациентов в послеоперационном периоде в связи с сосудистыми и деге-

неративными изменениями головного мозга. И в тех, и в других случаях последствия могут стать необратимыми и привести как к физической, так и к интеллектуальной инвалидности. Причиной возникновения кислородного голодания мозга у взрослых могут быть нарушения сердечно-сосудистой деятельности, апноэ, послеоперационные осложнения, постинсультные состояния и др. [12, 14]. По данным International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction, вариативность ранней послеоперационной КД (ПОКД) составляет от 35% у молодых пациентов до 69% у пациентов пожилого возраста, стойкая ПОКД – от 6,7 до 24% [1] и занимает важное место в текущих

исследованиях в области анестезиологии и нейронаук. Помимо своевременного начала лечения адекватной медикаментозной терапии и сопутствующих реабилитационных мер немаловажное место в процессе восстановления пациента занимает нейропсихологическая коррекция. Какой бы ни была этиология ГЭ, важнейшим фактором при оценке дальнейшего развития когнитивных нарушений остается ранняя диагностика [4].

Процедура нейропсихологической диагностики и коррекции КД

Под КД понимается нарушение высших психических функций головного

мозга, таких как память, внимание, пространственно-временной фактор и ориентация, речь, счет, восприятие, мышление. Для выявления состояния когнитивных функций используются методики и шкалы нейропсихологической диагностики, позволяющие определить не только тяжесть нарушений, но и их относительную структурную локализацию. Согласно теории выдающегося основателя отечественной нейропсихологии А.Р. Лурия (1902–1977), сознательная психическая деятельность системна и имеет сложную психофизиологическую базу. Так как функциональные системы мозга имеют многоуровневую структуру, одним из его важных свойств является нейропластичность – способность мозга к изменению в результате опыта и восстановлению ранее утраченных связей, что позволяет выстраивать план коррекции нарушенных психических функций за счет сохранных участков и зон головного мозга [2, 3].

• В диагностике КД методами нейропсихологического обследования используются как скрининговые экспресс-тесты, так и батареи тестов на все функциональные блоки мозга, оценку нейродинамики.

• Самыми распространенными скрининговыми шкалами являются такие тесты, как MMSE (Mini-Mental State Examination), MoCA (монреальская шкала оценки КД), Адденбрукская когнитивная шкала, тест «батарея лобной дисфункции».

• MMSE применяется в основном для первичной оценки состояния когнитивных функций, но для подробного анализа КД при гипоксической энцефалопатии не подходит, т.к. обладает довольно низкой чувствительностью, нарушения в легкой форме могут попадать в диапазон нормального распределения [4, 5]. Среди скрининговых тестов более расширенная диагностика возможна с помощью модифицированной Адденбрукской шкалы и батареи лобной дисфункции, при умеренных нарушениях чаще используют MoCA [6, 7]. Данные методики стандартизированы и зарекомендовали себя как эффективные методы количественной оценки показателей нарушений высших психических функций. Существует

также расширенная нейропсихологическая диагностика, позволяющая оценивать нарушения качественным образом, их характер и локализацию – это нейропсихологическая батарея Лурия-Небраска (LNNB). Она включает 269 пунктов, поделенных на 14 шкал, может применяться как для тестирования взрослых, так и для детей от 8 лет. Однако весомым минусом служат объем и продолжительность проведения данной методики, при повышенной утомляемости и истощаемости пациентов со стволыми нарушениями полноценно провести такое исследование крайне затруднительно.

Нейропсихологическое исследование состоит из тестов, направленных на выявление состояния мнестических процессов, моторных навыков, фонематического слуха, факторов восприятия, пространственно-временного фактора и др. Они представляют собой рисуночные тесты, динамические пробы, тестологические задания на мышление, счет, усвоение и удержание информации.

После проведения диагностики специалист-нейропсихолог составляет заключение, на основании которого составляется протокол коррекции. В нем описываются число занятий в неделю, продолжительность каждого занятия с учетом истощаемости пациента, четкая выверенная последовательность предоставления упражнений, направленных на коррекцию определенных функций. Все результаты регистрируются, план корректируется по необходимости. По окончании плана коррекции проводится итоговое тестирование для оценки динамики состояния высших психических функций.

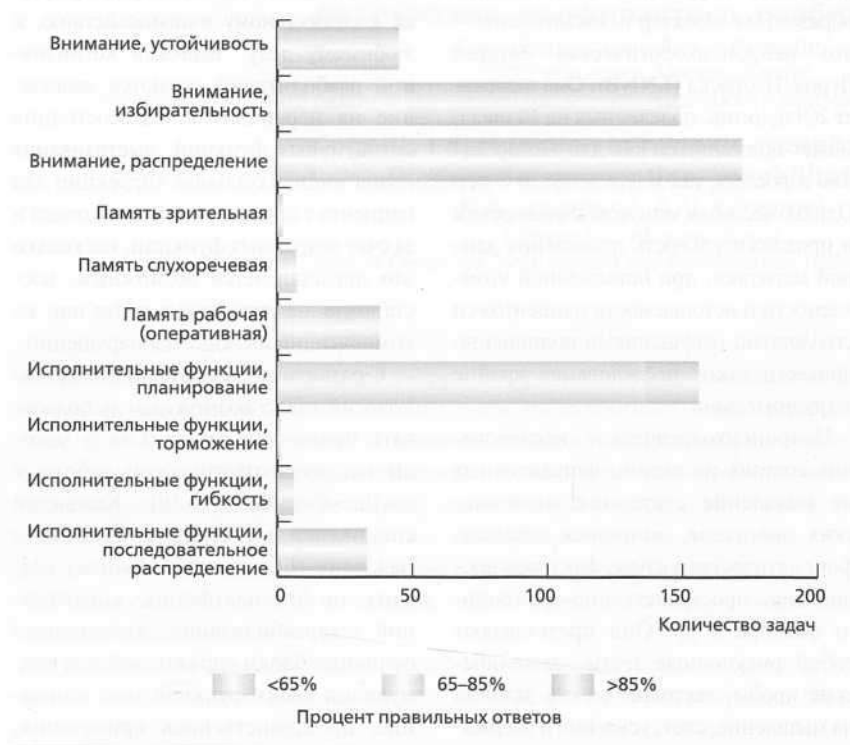
Иновационные методы телереабилитации

В условиях современной быстроизменяющейся реальности на смену классической схеме очного взаимодействия пациент-врач (специалист) приходит телемедицина, способная проводить когнитивную диагностику и коррекцию, не выходя из дома, что значительно упрощает пациентам возможность своевременно получать необходимую и качественную нейропсихологическую помощь.

Основная цель когнитивной реабилитации – это улучшение качества жизни пациента, возможность вернуться к социальному взаимодействию, к любимому делу. Задачами когнитивной реабилитации остаются выявление на первичном этапе состояния когнитивных функций, выстраивание плана индивидуальной коррекции для пациента с определенной патологией и за счет сохранных функций, насколько это представляется возможным, восстановление утраченных ранее или же компенсация имеющихся нарушений.

С развитием информационных технологий стало возможным использовать привычные материалы и методы нейропсихологической работы в on-line-формате [8–10]. Командой специалистов Института Гутманн в Бадалоне (Барселона, Испания) создана on-line-платформа когнитивной телереабилитации, включившая основные блоки упражнений для стимуляции таких функций, как внимание, пространственная ориентация, память, прогноз, регуляторные функции, счет, речь и др. [11]. Платформа Гутманн предназначена и эффективно функционирует как инструмент нейропсихологической коррекции у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, ГЭ любой этиологии, нейродегенеративными заболеваниями, черепно-мозговой травмой, нарушением развития у детей, ранним детским аутизмом, детским церебральным параличом и применяется даже при эпилепсии. В том числе программа может служить для когнитивной стимуляции и улучшения процессов нейропластичности в версии как для детей от 5 лет, так и для взрослых. Программа представляет собой on-line-интерфейс с личным кабинетом для специалиста, в котором нейропсихолог регистрирует необходимую информацию о пациенте, вносит его данные в базу, планирует и выставляет в календарь необходимые для выполнения упражнения, их уровень сложности, число предъявляемых стимулов, контролирует динамику пациента, отслеживает качество выполнения заданий и заполняет необходимую документацию, а

Рис. 1. Динамика когнитивного профиля пациента Л.



также проводит администрирование. В программе возможно отслеживание полноценной динамики пациента, а также выставление автоматических рекомендаций системы на основе сопоставления результатов пациента с когнитивным профилем других пациентов со схожей патологией. С учетом особенностей пациентов с КД для них создан ограниченный личный кабинет, который представлен окошком ввода логина и пароля, при входе в который программа автоматически сразу же запускает упражнения, выставленные специалистом в определенной последовательности и в конкретный день. Курс специально подобранных упражнений позволяет включить когнитивную реабилитацию в список других восстановительных мер и быстро привести кору головного мозга в тонус, так необходимый для его активации при нарушениях высших психических функций. Примечательно следующее: программа функционирует в on-line-формате и не нуждается в дополнительном оборудовании, что безусловно удобно для пациентов как в стационаре,

так и в домашних условиях. Однако такая реабилитация доступна пациентам с легкими и умеренными когнитивными нарушениями и относительно сохранной функцией контроля деятельности. Пациенты, которые не могут самостоятельно взаимодействовать с программой ввиду нарушения моторных навыков, но с сохраненным вторым и третьим функциональными блоками мозга, могут выполнять упражнения, прибегая к помощи близких, что благоприятно сказывается на коммуникации с ними, ощущении психологической поддержки с их стороны, что немаловажно на пути к выздоровлению.

Для наилучшего понимания профиля пациента, проходящего курс когнитивной реабилитации в таком формате, рассмотрим клинические примеры.

Клинический пример 1

Пациент Л. 68 лет с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения, ГЭ». Предъявлял жалобы на рассеянность, трудность в планировании своего времени и деятельности, быструю утомляемость. При

первичной нейропсихологической диагностике выявлен легкий дефицит стволовых и лобных отделов головного мозга, недостаточность регуляторного компонента психической деятельности. В результате курса коррекции наблюдалась значительная положительная нейродинамика. Таблицы Шульте при первичном обследовании пациент проходил с результатами 55/123/93/83/68 (секунд на таблицу), то после прохождения курса улучшилась вработываемость уже с данными 55/49/55/59/63 (секунд на таблицу). Это указывает на значимую компенсацию функциональности стволовых структур, поскольку данную методику невозможно выполнить с такими показателями без действительных улучшений. График динамики пациента Л. представлен ниже (рис. 1).

Клинический пример 2

Пациент М. 8 лет с диагнозом «КД при ГЭ сосудистого генеза как следствие нейроинфекции, нарушения развития». Со слов матери, ребенок не понимал инструкций, не фиксировал и не удерживал внимание на конкретном стимуле. По результатам первичного нейропсихологического обследования все пробы в программе на основные блоки (внимание, память и регуляторные функции) выполнены менее чем на 40%. Обследуемый не понимал сути заданий с первого раза, был рассеян, тяжело шел на контакт, не мог повторить пробы заново. После курса реабилитации с помощью on-line-платформы динамика улучшилась до 80% выполнения, диаграмма эффективности представлена на рис. 2.

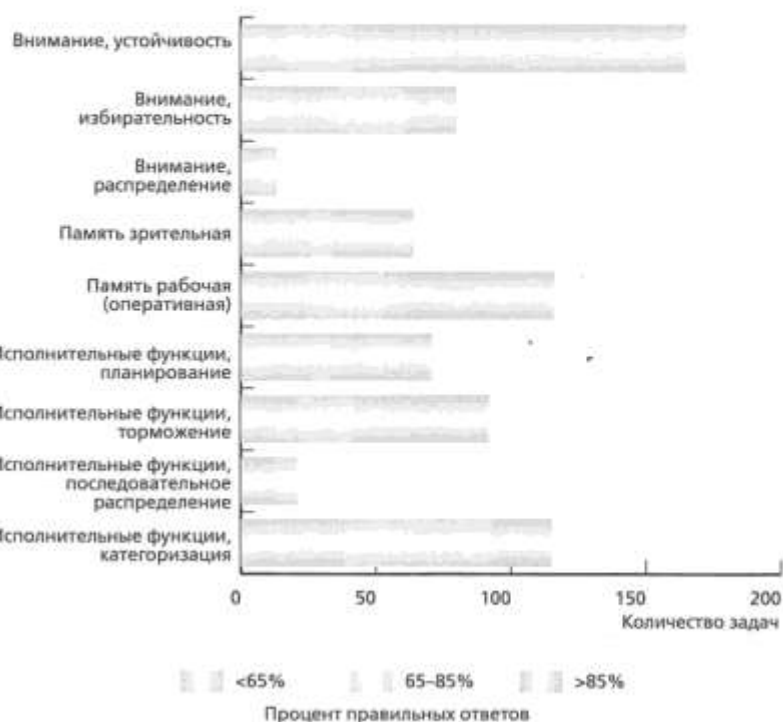
Практическая значимость когнитивной реабилитации и телереабилитации

Если говорить о современных методах телереабилитации, то у них есть отличительная организационная значимость. Для пациентов это возможность восстанавливаться, не выходя из дома, что упрощает процесс поиска нужного медицинского учреждения, особенно для тех, кто проживает удаленно от крупных реабилитационных центров и не может себе позволить

приезжать издалека на очные занятия с нейропсихологом. Стоит отметить в целом дефицит специалистов этого профиля, что позволяет пациентам из удаленных регионов пройти нейропсихологическую коррекцию у специалистов, находящихся в любой точке мира. Также стоит отметить, что удаленные сеансы со специалистом стоят гораздо дешевле, чем очные, что увеличивает доступность этого вида реабилитации для большего числа пациентов. Для специалистов и центров внедрение программ телереабилитации — это увеличение потока пациентов с расчетом на одного специалиста, однако без излишней нагрузки на нейропсихолога как физически, так и с точки зрения эмоционального выгорания. Это обуславливается тем, что один специалист может вести удаленно до 20 пациентов одновременно, что невозможно при очном приеме. Для центров использование подобных программ, таких как нейротренажер GNPT, позволяет иметь в штате меньшее число специалистов когнитивного профиля, но при этом увеличить поток пациентов, что экономически вполне выгодно и позволяет сбалансировать бюджет учреждения.

В качестве практической значимости хотелось бы отметить персонализированность программы и ее доступное управление. За счет того, что каждого пациента в динамике ведет специалист, уровни сложности можно корректировать в процессе в зависимости от состояния и результатов пациента, что дает значительное преимущество перед программами, которые пациент использует в качестве когнитивной стимуляции самостоятельно. Внедрение современных технологий позволяет упростить процессы диагностики и сделать процесс коррекции в игровой форме, приятный и интересный для пациента, что в свою очередь не ассоциируется с лечением как таковым и не вызывает чувства пресыщения, особенно для пациентов с лобной дисфункцией, критичность к деятельности которых снижена. Мотивацию у таких пациентов стимулировать крайне непросто за счет непонимания наличия дефекта, что в

Рис. 2. Динамика когнитивного профиля пациента М.



свою очередь усложняет процесс реабилитации.

Также прохождение когнитивной реабилитации в целом дает пациентам молодого возраста возможность быстро встать на ноги и вернуться к привычному ритму жизни, не терять социальную активность, минимизировать период нетрудоспособности и скорее выйти на работу, вернуться в строй. Пациентам же пожилого возраста своевременная коррекция когнитивных функций позволяет дольше поддерживать возможность самообслуживания и самостоятельной жизни, что имеет важный психологический аспект. После болезни многие пациенты пожилого возраста становятся апатичными, раздражительными, дисфоричными ввиду не только последствий нарушений, но и эмоционального состояния. Они не могут полноценно поддерживать свою значимость и зависят от родственников, что тяжело сказывается на их самооценке. Когнитивная реабилитация позволяет минимизировать эти аспекты и факторы риска их развития [8].

Заключение

В Европе платформа Гутманн зарекомендовала себя как нейротренажер с доказанной эффективностью, который в совокупности с классическими методами реабилитации способен дать высокие результаты по коррекции нарушений высших психических функций, в т.ч. и при ГЭ, о чем свидетельствуют исследования [11], включая последние наработки по реабилитации больных после легочных осложнений [13]. В РФ тестовое использование данной программы активно развивается и дорабатывается, обучаются специалисты, платформа находится на стадии получения регистрационного удостоверения. Появление новых технологичных инструментов — это возможность получить своевременную так необходимую пациентам в раннем восстановительном периоде реабилитацию и улучшить качество их жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Диагностика когнитивной дисфункции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018;15(3):47–55. [Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Shukevich D.L. Diagnosis of cognitive dysfunction in patients in intensive care units and intensive care units. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2018;15(3):47–55. (In Russ.)]. Doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-47-55.
2. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. 2-е изд. М., 1969. [Luria A.R. Higher cortical functions of a person. 2nd ed. M., 1969. (In Russ.)].
3. Хомская Е.Д. Нейropsychология. М., 1987. [Chomskaya E.D. Neuropsychology. M., 1987. (In Russ.)].
4. Осипов Е.В., Гельпей М.А., Батюшин М.М. и др. Изучение выраженности когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;8:254–58. [Osipov E.V., Gelpey M.A., Batyushin M.M., et al. Study of the severity of cognitive disorders in patients with arterial hypertension. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2015;8:254–58. (In Russ.)].
5. Chou K.L., Amick M.M., Brandt J., et al. A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. Movement Disorders. 2010;25(15):2501–507. Doi: 10.1002/mds.23362.
6. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Text Revision: DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2000.
7. Иванец Н.Н., Царенко Д.М., Боброва М.А. и др. Применение модифицированной Адденбрукской когнитивной шкалы для оценки состояния больных в общей медицинской практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;1:52–7. [Ivanets N.N., Tsarenko D.M., Bobrova M.A., et al. Application of the modified Addenbrookes cognitive scale to assess the condition of patients in general medical practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2012;1:52–7. (In Russ.)].
8. Tam S.F., Man W.K. Evaluating computer-assisted memory retraining programmes for people with post-head injury amnesia. Brain Inj. 2004;18(5):461–70. Doi: 10.1080/02699050310001646099.
9. Marcano-Cedeño A., Chausa P., García A., et al. Artificial metaplasticity prediction model for cognitive rehabilitation outcome in acquired brain injury patients. Artif Intellig Med J. 2013;58(2):91–9. Doi: 10.1016/j.artmed.2013.03.005.
10. Lynch B. Historical review of computer-assisted cognitive retraining. J. Head Trauma Rehabil. 2002;17(5):446–57. Doi: 10.1097/00001199-200210000-00006.
11. Solana J., Molina A.G., Taladriz C.C., et al. PREVRINEC: A new platform for cognitive tele-rehabilitation. Proceedings of The Third International Conference on Advanced Cognitive Technologies and Applications (COGNITIVE 2011) Roma, Italy; 2011.
12. Low J.A., Galbraith R.S., Muir D.W., et al. The relationship between perinatal hypoxia and newborn encephalopathy. Am J Obstet Gynecol. 1985;152(3):256–60. Doi: 10.1016/s0002-9378(85)80205-2.
13. García-Molina A., Espiña-Bou M., Rodríguez-Rajo P., et al. Programaderehabilitaciónneuropsicológica en pacientes con síndrome post-COVID-19: una experiencia clínica=Neuropsychological rehabilitation program for patients with post-COVID-19 syndrome: A clinical experience. Neurologia. 2021;36(7):565–66. Doi: 10.1016/j.nrl.2021.03.008.
14. Macht M., Wimbish T., Clark B. J., et al. Postextubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. Crit Care. 2011;15(5):R231. Doi: 10.1186/cc10472.
15. Lin B. Encephalopathy: a vicious cascade following forebrain ischemia and hypoxia. Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2013;13(1):57–70. Doi: 10.2174/1871524911313010008.
16. Ringger N.C., Giguere S., Morresey P.R., et al. Biomarkers of brain injury in foals with hypoxic-ischemic encephalopathy. J Vet Intern Med. 2011;25(1):132–37. Doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0645.x.
17. Homma S., Sacco R.L., Di Tullio M.R., et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramenovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation. 2002;105:2625–31. Doi: 10.1161/01.cir.0000017498.88393.44.
18. Shah T.G., Sutaria J.M., Vyas M.V. The association between pulmonary hypertension and stroke: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2019;295:21–4. Doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.085

Поступила / Received: 01.03.2021

Принята в печать / Accepted: 28.03.2021

Автор для связи: Ксения Александровна Давыдова, клинический психолог, нейропсихолог, член РПО, сертифицированный психолог EuroPsy EFPA, руководитель нейропсихологической лаборатории ООО «Кинезис», Москва, Россия; davydova_list.ru

Corresponding author: Ksenia A. Davydova, Clinical Psychologist, Neuropsychologist, RPS Member, EuroPsy EFPA Certified Psychologist, Head of the Neuropsychological Laboratory, Kinesis LLC, Moscow, Russia; davydova_list.ru

ORCID / SPIN-код / AuthorID:

А.Н. Комаров (A.N. Komarov), <https://orcid.org/0000-0001-5373-4006>; SPIN-код: 2367-9035; AuthorID: 701939



THERAPEUTICS

Лучшие решения для пациентов.

У МЕНЯ
ЕСТЬ ЦЕЛЬ

Все пациенты разные,
и у каждого своя цель



- Первый и единственный ботулинический токсин типа А, свободный от комплексообразующих белков¹
- Высокая степень очистки гарантирует присутствие в препарате только клинически активного нейротоксина с молекулярной массой 150 кДа²
- Терапия препаратом Ксеомин минимизирует риски образования нейтрализующих антител и развития вторичной неэффективности в ходе лечения²
- Единственный ботулинический токсин типа А, не требующий охлаждения, что обеспечивает удобство при хранении и транспортировке³

Ксеомин®

Регистрационное удостоверение: № ЛСР-004746/08.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Ксеомин представляет собой ботулинический токсин, продуцируемый штаммом бактерии *Clostridium botulinum* типа А, освобожденный от комплексообразующих белков.

Состав (1 флакон): ботулинический токсин типа А – 50 ЕД или 100 ЕД; сахароза – 4,7 мг; сывороточный альбумин человека – 1,0 мг.

Описание: лиофилизат белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: периферический миорелаксант.

Показания к применению: блефароспазм, идиопатическая цервикальная дистония (спастическая кривошея) преимущественно ротационной формы, спастичность верхней конечности после инсульта у взрослых, спастическая эквинусная и эквиноварусная деформация стопы при детском церебральном параличе у детей в возрасте от 2 до 18 лет, хроническая сialоррея у взрослых, хроническая сialоррея у пациентов от 2 до 18 лет, гиперкинетические складки (имитические морщины) лица.

Ксеомин эффективен и хорошо переносится при использовании интервалов между инъекциями от 6 до 20 недель (медиана: 12 недель).

Ксеомин®
Ботулинический токсин типа А
ДОСТИЖЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЦЕЛИ

Интервалы между инъекциями должны определяться на основе индивидуальной потребности пациента.

Противопоказания: препарат противопоказан людям с аллергией к компонентам препарата, при нарушениях нервно-мышечной передачи. Препарат не вводят при повышенной температуре и острых инфекционных или неинфекционных заболеваниях. Препарат противопоказан при беременности и лактации.

Побочное действие: в редких случаях возможны побочные реакции в виде ptоза, сухости глаз, дисфагии, мышечной слабости, головной боли, нарушения чувствительности, которые полностью обратимы и имеют временный характер.

Условия хранения и транспортирования: при комнатной температуре (не выше 25 °С).

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска: по рецепту.

Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГаА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.

123112, Москва, Россия, Пресненская набережная 10, блок С, ООО «Мерц Фарма». Тел. +7 (495) 653 8 555

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению.

¹ Среди препаратов ботулинического токсина типа А, зарегистрированных на территории РФ по состоянию на 2021 год
² Carr W et al. Adv Ther. 2021;38(10):5046-5064
³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (<http://grts.rosminzdrav.ru>)

© М.Е. Манцаева, А.Г. Борисов, С.В. Чернавский, А.А. Стремоухов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.3.32-38>

Распространенность и диагностическая значимость серологических маркеров целиакии у пациентов с IgA-нефропатией

М.Е. Манцаева¹, А.Г. Борисов^{1,2}, С.В. Чернавский^{1,2}, А.А. Стремоухов¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, Москва, Россия

² Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Prevalence and diagnostic significance of serological markers of celiac disease in patients with IgA nephropathy

M.E. Mantsaeva¹, A.G. Borisov^{1,2}, S.V. Chernavsky^{1,2}, A.A. Stremoukhov¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Moscow, Russia

² Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Обоснование. Принимая во внимание результаты экспериментальных и клинических исследований, демонстрирующих потенциально-патогенетические связи IgA-нефропатии (IgAN) и целиакии (ЦК), научный интерес вызывает ассоциация данных заболеваний с позиций распространенности и влияния ЦК на клинко-лабораторное течение IgAN. Отмечено, что у пациентов с IgAN распространенность ЦК достигает 3,6%. Согласно данным литературы, наличие в крови целиакийных антител усугубляет течение IgAN в виде выраженной протеинурии, эритроцитурии, артериальной гипертензии и снижения рСКФ, что отражает активность нефропатии и потенциально ускоряет прогрессирование причинной хронической болезни почек.

Цель исследования: определить частоту встречаемости серологических маркеров (СМ) ЦК в сыворотке крови пациентов с IgAN и уточнить их диагностическую ценность в клинко-лабораторной картине IgAN.

Методы. Проведено одномоментное сравнительное и проспективное исследование. В исследование были включены 50 пациентов с морфологически подтвержденной IgAN. Специальным методом диагностики стало определение в сыворотке крови СМ ЦК. В результате комплексного обследования сформировано две группы. Первая группа (n=10) – IgAN и положительные СМ, вторая (n=40) – IgAN и отрицательные СМ.

Результаты. Установлено, что распространенность СМ ЦК среди пациентов с IgAN составляет 20%. Наиболее часто встречающиеся – это антитела IgA к деамидированным пептидам глиадина. У пациентов с положительными СМ в сыворотке крови активность нефропатии была ассоциирована с более выраженной протеинурией и артериальной гипертензией. По уровню креатинина, рСКФ и эритроцитурии статистически значимых различий выявить не удалось.

Заключение. Результаты данного исследования подтверждают тот факт, что наличие СМ ЦК усугубляют клиническое течение IgAN. Несмотря на отсутствие типичной гастроинтестинальной симптоматики, характерных нарушений макро- и микроструктур слизистой оболочки тонкого кишечника, серологическое тестирование на наличие маркеров ЦК может быть рассмотрено в качестве дополнительного метода диагностики и тем самым поможет расширить терапевтические подходы к ведению пациентов с IgAN.

Ключевые слова: гломерулонефрит, IgA-нефропатия, целиакия, глютен, целиакийные антитела

Для цитирования: Манцаева М.Е., Борисов А.Г., Чернавский С.В., Стремоухов А.А. Распространенность и диагностическая значимость серологических маркеров целиакии у пациентов с IgA-нефропатией. Фарматека. 2022;29(3):32–38. doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.32-38

Background. Taking into account the results of experimental and clinical studies demonstrating potential pathogenetic relationships between IgA nephropathy (IgAN) and celiac disease (CD), the association of these diseases in terms of the prevalence and influence of CD on the clinical and laboratory course of IgAN is of scientific interest. It was noted that in patients with IgAN, the prevalence of CD reaches 3.6%. According to the literature, the presence of celiac antibodies in the blood aggravates the course of IgAN in the form of severe proteinuria, erythrocyturia, arterial hypertension and a decrease in eGFR, which reflects the activity of nephropathy and potentially accelerates the progression of chronic kidney disease.

Objective. Determination of the prevalence of serological markers (SM) of CD in the blood serum of patients with IgAN and clarification of their diagnostic value in the clinical and laboratory picture of IgAN.

Methods. A cross-sectional comparative and prospective study was carried out. The study included 50 patients with morphologically confirmed IgAN. The determination of serological markers of celiac disease (CDSM) in the blood serum was a special diagnostic method. As a result of a comprehensive survey, patients were divided into two groups were fored. The first group (n=10) – with IgAN and positive SM and the second one (n=40) – with IgAN and negative SM.

Results. It has been established that the prevalence of CDSM among patients with IgAN was 20%. The most common were IgA antibodies to deamidated gliadin peptides. In patients with positive serum SM, nephropathy activity was associated with more severe proteinuria and arterial hypertension. No statistically significant differences in creatinine, eGFR, and erythrocyturia level could be identified.

Conclusion. The results of this study confirm the fact that the presence of CDSM exacerbates the clinical course of IgAN. Despite the absence of typical gastrointestinal symptoms, characteristic disorders of the macro- and microstructures of the small intestinal mucosa, serological testing for the presence of CD markers can be considered as an additional diagnostic method and thus help expand therapeutic approaches to the management of patients with IgAN.

Keywords: glomerulonephritis, IgA nephropathy, celiac disease, gluten, celiac antibodies

For citations: Mantsaeva M.E., Borisov A.G., Chernavsky S.V., Stremoukhov A.A. Prevalence and diagnostic significance of serological markers of celiac disease in patients with IgA nephropathy. *Farmateka*. 2022;29(3):32–38. (In Russ.). doi: 10.18565/farmateka.2022.3.32-38

Введение

IgA-нефропатия (IgAN) — наиболее распространенная форма первичного гломерулонефрита во всем мире, остается ведущей причиной хронической болезни почек (ХБП) и терминальной почечной недостаточности (ТПН) [1]. Чаще всего IgAN протекает бессимптомно и характеризуется медленно прогрессирующим течением. Примерно у 25–30% любой когорты IgAN терминальная почечная недостаточность развивается в течение 20–25 лет от дебюта заболевания [1]. Помимо первичной формы IgAN может носить вторичный характер и быть ассоциированной с системными и аутоиммунными заболеваниями, болезнями печени, кожи, легких, кишечника [2]. Клинические проявления IgAN не различаются при первичном и вторичном вариантах болезни, в связи с этим дифференциальная диагностика базируется на исключении всех возможных вторичных причин нефропатии [2]. Согласно рекомендациям KDIGO (2021), лечение IgAN сосредоточено на иммуносупрессивных терапевтических стратегиях, направленных на замедление темпов прогрессирования заболевания. Они включают строгий контроль артериального давления (АД) с оптимальным подавлением ренин-ангиотензиновой системы, ограничение поваренной соли в рационе питания, нормализацию (снижение) массы тела, повышение физической активности и отказ от курения [3]. К клиническому тупику приводит ситуация, когда исключены явные вторичные причины IgAN, а на фоне оптимальной нефропротективной терапии сохраняется активность нефрита. В контексте возможного улучшения исходов нефропатии, а также поиска новых терапевтических

подходов научный интерес вызывает ассоциация IgAN и целиакии (ЦК). Отсутствие типичных жалоб и явной клинической гастроинтестинальной симптоматики, преобладание внекишечных проявлений и скрытых форм представляют определенные трудности диагностики ЦК. Исследования, направленные на изучение потенциальных патогенетических связей между IgAN и ЦК, демонстрируют убедительные результаты как на экспериментальном, так и на клиническом уровне [4–6]. При этом показано, что применение безглютеновой диеты улучшает клиническое течение IgAN [7, 8]. На сегодняшний день нет единого алгоритма диагностики ассоциации IgAN и ЦК с позиций выбора серологических маркеров (СМ), необходимости проведения генетического тестирования (HLA-DQ2, HLA-DQ8), клинической значимости морфологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) в когорте взрослых. Однако, несмотря на противоречивость используемых методов диагностики ЦК у взрослых, наличие СМ как с нарушением, так и без изменений архитектоники двенадцатиперстной кишки (12ПК) усугубляют течение IgAN в виде более выраженной протеинурии, эритроцитурии, артериальной гипертензии и сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [9, 10]. В российской популяции исследований, направленных на выявление распространенности IgAN, ассоциированной с ЦК, не проводилось. Актуальным на сегодняшний день остается вопрос, поможет ли скрининговое определение СМ ЦК без нарушения или с нарушением архитектоники кишечника с характерными морфологическими изменениями СОТК стать дополнительным диагностическим и

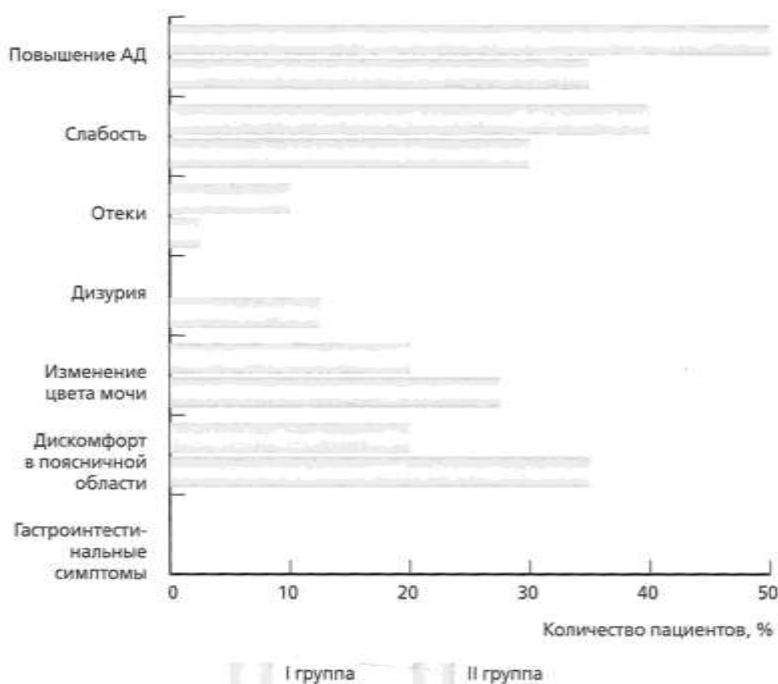
прогностическим маркером для пациентов с IgAN.

Цель исследования: определить частоту встречаемости СМ ЦК в сыворотке крови у пациентов с IgAN, уточнить их диагностическую ценность в клинико-лабораторной картине IgAN.

Методы

В исследование были включены 50 пациентов с морфологически верифицированной IgAN. Из них 46 (92%) мужчин и 4 (8%) женщины в возрасте от 18 до 63 лет. Средний возраст мужчин составил $35,7 \pm 9,97$ года, длительность основного заболевания на момент включения в исследование составила 48,0 [11,0–84,75] месяцев. Средний возраст женщин составил $39,0 \pm 8,16$ года, длительность основного заболевания — 22,0 [17,0–48,0] месяца. Диагноз IgAN был установлен на основании световой и иммунофлуоресцентной микроскопии почечной ткани, полученной путем прижизненной пункционной биопсии почек. Все пациенты находились на обследовании и лечении в нефрологическом отделении ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Проведено одномоментное сравнительное проспективное исследование. Всем пациентам выполнено клиническое обследование, включившее сбор анамнеза и жалоб, осмотр с определением индекса массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), общеклинические анализы крови и мочи, определение суточной протеинурии (СПУ). В сыворотке крови оценены концентрации общего белка, альбумина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, иммуноглобулина А (IgA). Произведен расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ, выполнено ультразвуковое исследование почек для оценки

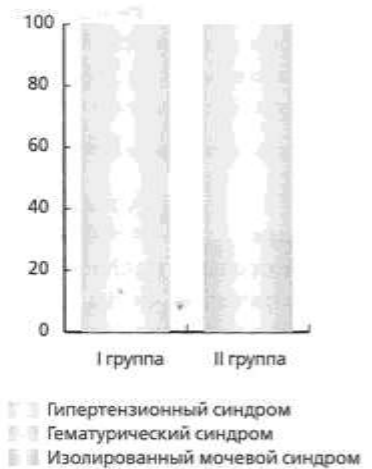
Рис. 1. Распределение жалоб внутри групп пациентов с IgAN



их размеров, исключения аномалии развития и нефролитиаза; измерение АД выполнялось стандартным методом. Для всех больных специальным методом исследования стало определение в сыворотке крови антител IgA к тканевой трансглутаминазе (АТ IgАк ТТГ) и деамидированным пептидам глиадина (АТ IgA к ДПГ) с помощью наборов для иммуноферментного анализа «ELISA» (Euroimmun, Германия) с расчетом относительных единиц/мл в исследуемом образце, часть пациентов обследованы на наличие антител IgA к эндомизию с помощью наборов для непрямого иммунофлуоресцентного анализа (Euroimmun, Германия): единицы измерения – титр, другая часть пациентов на наличие антител IgAи IgG к ретикулину с помощью непрямо́й иммунофлуоресценции: единицы измерения – титр. Всем пациентам с выявленным уровнем СМ выше референсных значений проводилась фиброгастроудоденоскопия, части больным – биопсия из залуковичного отдела 12ПК с последующим морфологическим исследованием. В результате сформированы две группы: I группа (n=10) – пациенты с IgAN

и положительными СМ; II (n=40) – пациенты с IgAN и отрицательными СМ. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ StatTech v.2.6.1 (ООО «Статтех», Россия), SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Рассчитаны медиана (Me) с межквартильным размахом (Q1–Q3), среднее со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и доверительным интервалом (95% ДИ). Для выявления межгрупповых различий использован U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее

Рис. 2. Структура ведущего клинического синдрома у пациентов с IgAN внутри групп



значение количественного признака в точке cut-off определялось по наибольшему значению индекса Юдена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей опровергали при $p < 0,05$.

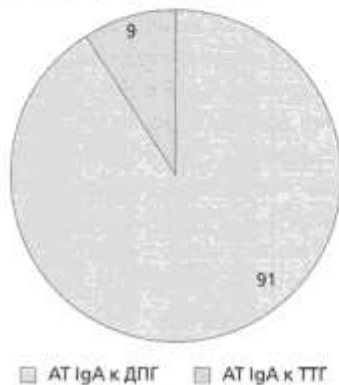
Результаты

На этапе сбора информации причин обращения за медицинской помощью у пациентов с IgAN выделить специфические гастроинтестинальные симптомы (боль в животе, метеоризм, запор, диарея, потеря массы тела), которые могли бы направить клинициста в сторону дополнительных методов диагностики, в т.ч. определения СМ ЦК в крови, не удалось в обеих группах. На рис. 1 продемонстрировано, что пациенты I группы чаще жаловались на общую слабость, отеки и субъективно ощущали повышение АД. Во II группе чаще выявляли дискомфорт в поясничной области, дизурию и изменение цвета мочи.

Нам удалось выяснить, что у пациентов I группы клиническая манифестация IgAN отмечалась в виде гипертензивного синдрома, в то время как у пациентов II группы частота гипертензивного синдрома была ниже и сопоставимой с изолированным мочевым и гематурическим синдромами (рис. 2).

АТ IgA к ТТГ, превышающие 20 отн. ед./мл; АТ IgA к ДПГ, превышающие 25 отн. ед./мл; АТ IgA к эндомизию >1:5,

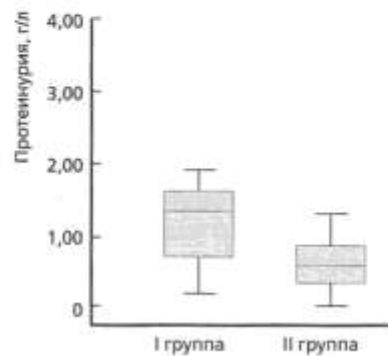
Рис. 3. Структура часто встречающихся СМ ЦК у пациентов с IgAN, %



АТ к ретикулину IgA и IgG>1:10 мы принимали за «положительные» значения. Положительные СМ выявлены у 20% больных IgAN. В 100% случаев положительными СМ стали АТ IgA к ДПГ, у одного пациента отмечалось одновременное повышение антител АТ IgA к ДПГ и АТ IgA к ТТГ. Ни в одном из случаев не было отмечено повышения уровня АТ к ретикулину и эндомизию (рис. 3).

Всем пациентам I группы выполнялась фиброгастродуоденоскопия, нарушения архитектоники кишки (уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой оболочки 12ПК, появление поперечной исчер-

Рис. 4. Уровень протеинурии в обследованных группах

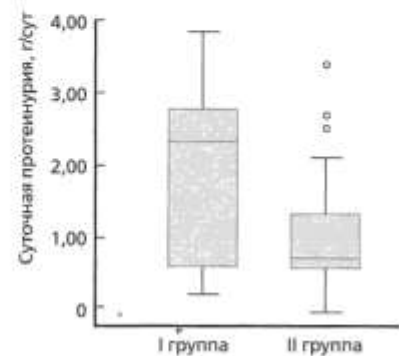


ченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой) обнаружено не было. Пяти пациентам произведен забор биоптатов залуковичного отдела 12ПК, согласно гистологической классификации Marsh, все они были отнесены к Marsh 0-1 [11].

В таблице приведены основные клинико-лабораторные данные обследованных пациентов.

Статистически значимых различий по основным показателям биохимического анализа крови обнаружено не было. Уровни протеинурии, отражавшие активность нефропатии у пациентов I группы, превалировали по сравне-

Рис. 5. Уровень суточной протеинурии в обследованных группах



нию с показателями II группы. Средняя концентрация белка в моче пациентов I группы составила 1,36 (0,76–1,58) г/л и статистически значимо превышала ее у пациентов II группы – 0,6 (0,38–0,90) г/л ($p=0,022$) (рис. 4). Средняя концентрация белка в суточной порции мочи/пациентов I группы составила 2,38 (0,85–2,8) г/сут и статистически значимо превышала ее аналогичный уровень у пациентов II группы 0,7 (0,57–1,31) г/сут ($p=0,030$) (рис. 5).

Оценена зависимость суточной протеинурии от уровня антител IgA к ДПГ с помощью линейного регрессионного анализа. Наблюдаемая зависимость суточной протеинурии

Таблица Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Параметры	I группа (n=10)	II группа (n=40)	P	
Возраст, лет M±SD (95% ДИ)	38,50±10,83 (30,75–46,25)	35,33±9,57 (32,26–38,39)	0,365	
Общий белок, г/л, Me [Q1–Q3]	68,7 [67,40–69,90]	68,2 [63,33–71,38]	0,396	
Альбумин г/л, M±SD (95% ДИ)	44,22±3,47 (41,74–46,70)	42,66±3,49 (41,55–43,78)	0,213	
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q1–Q3]	96,0 [84,75–50,75]	98,50 [88,25–133,50]	0,952	
Мочевина, ммоль/л, Me [Q1–Q3]	6,35 [5,17–9,25]	5,65 [4,55–7,20]	0,225	
Мочевая кислота, мг/дл, Me [Q1–Q3]	5,89±1,08 (5,12–6,66)	6,46±1,35 (6,03–6,89)	0,223	
АЛТ, МЕ/л, Me [Q1–Q3]	22,0 [17,35–24,52]	17,00 [12,68–23,12]	0,121	
АСТ, МЕ/л, Me [Q1–Q3]	18,7 [17,10–19,80]	16,2 [14,00–19,62]	0,145	
IgA, г/л, Me [Q1–Q3]	3,63 [3,25–4,38]	3,85 [2,80–4,89]	0,897	
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м², M±SD (95% ДИ)	78,10±36,23 (52,18–104,02)	79,83±27,03 (71,18–88,48)	0,867	
СПУ, г/сут, Me [Q1–Q3]	2,38 [0,85–2,80]	0,70 [0,57–1,31]	0,030*	
Белок в моче, г/л, Me [Q1–Q3]	1,36 [0,76–1,58]	0,6 [0,38–0,90]	0,022*	
Эритроциты в моче, (макс. в п/зр.), Me [Q1–Q3]	20,0 [10,00–23,50]	15,0 [7,00–20,25]	0,406	
Наличие АГ, n (%)	9 (90,0)	19 (47,5)	0,029*	
САД, мм рт.ст., M±SD (95% ДИ)	147,10±15,85 (135,76–158,44)	138,90±17,23 (133,39–144,41)	0,178	
ДАД, мм рт.ст., M±SD (95% ДИ)	99,20±13,79 (89,33–109,07)	89,20±13,08 (85,02–93,38)	0,037*	
Стадия ХБП, n (%)	C1	5 (50)	13 (32,5)	0,113
	C2	2 (20)	15 (37,5)	
	C3	2 (20)	12 (30)	
	C4	1 (10)	0 (0)	

* Различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Рис. 6. График регрессионной функции, характеризующий зависимость суточной протеинурии от уровня антител IgA к ДПГ

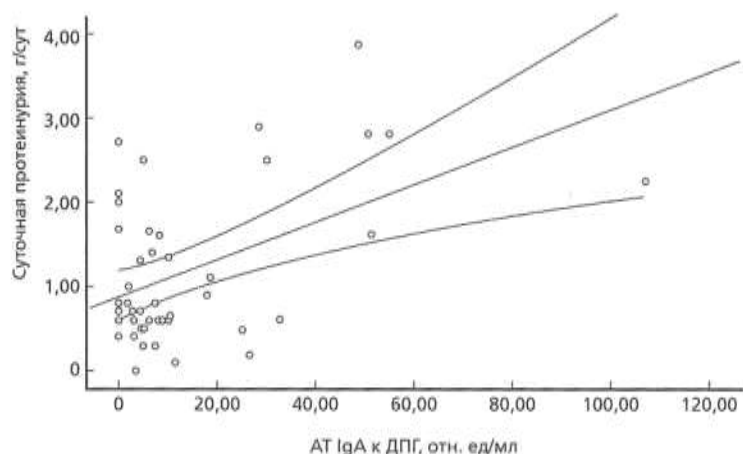
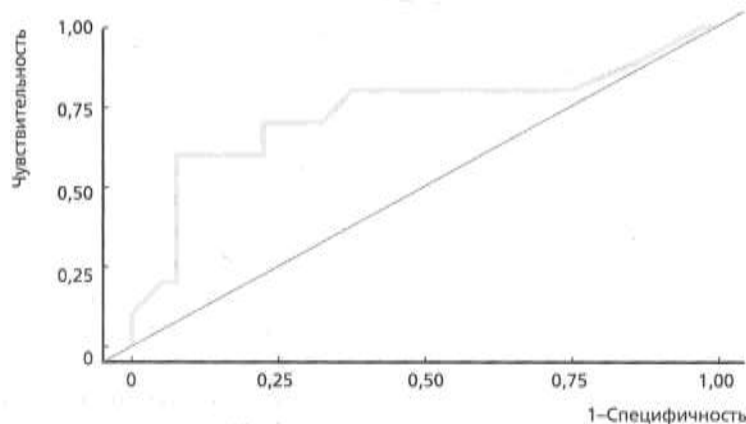


Рис. 8. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления положительных СМ ЦК от протеинурии

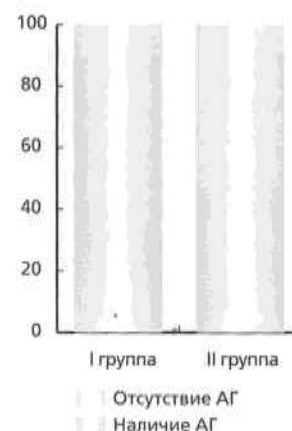


от уровня АТ IgA к ДПГ описывается уравнением линейной регрессии: $Y_{спу} = 0,885 + 0,022 \times X_{ат\ IgA\ к\ ДПГ}$, где Y – величина суточной протеинурии (г/сут), X – АТ IgA к ДПГ (отн. ед/мл).

При увеличении уровня АТ IgA к ДПГ на 1 отн.ед/мл следует ожидать увеличение суточной протеинурии на 0,022 г/сут. Полученная регрессионная модель характеризовалась коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,466$, что соответствовало умеренной тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Полученная модель объясняет 21,8% наблюдаемой дисперсии суточной протеинурии (рис. 6).

Нами была сопоставлена частота артериальной гипертензии (АГ) в зависимости от выявления повышенных СМ у пациентов с IgAN. В соответствии с полученными данными частота АГ была статистически значимо выше в I группе по сравнению со II ($p = 0,029$). Шансы наличия АГ в I группе были выше в 9,947 раза по сравнению с группой II (95% ДИ: 1,150–86,012) (рис. 7). Среднее диастолическое АД было статистически значимо выше в I группе: $99,20 \pm 13,79$ (89,33–109,07) мм рт.ст. по сравнению со II группой: $89,20 \pm 13,08$ (85,02–93,38) мм рт.ст. ($p = 0,037$). По уровню систолического АД значимых различий выявлено не было.

Рис. 7. Анализ АГ в обследованных группах



При оценке зависимости вероятности выявления положительных СМ ЦК от уровня протеинурии с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 8).

Площадь под ROC-кривой составила $0,736 \pm 0,097$ с 95% ДИ: 0,546–0,927. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,022$). Пороговое значение протеинурии в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,96 г/л. Наличие маркеров ЦК прогнозировалось при значении протеинурии выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 70,0 и 77,5% соответственно.

Обсуждение

Влияние ЦК на клиническое течение IgA-нефропатии вызывает научный интерес с позиций потенциально схожего патогенеза с активацией MALT-системы (mucosa-associated lymphoid tissue – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками), участия глотена как триггерного фактора в развитии гломерулонефрита или как причину, усугубляющую уже имеющееся гломерулярное заболевание. Ранее считалось, что ЦК – болезнь, характерная исключительно для детей, однако в настоящее время известно, что данная патология встречается во всех возрастных группах, включая пожилых людей. Более 70% новых случаев ЦК диагностируется в возрасте старше 20

лет [12]. У части пациентов заболевание было пропущено в детском возрасте, у других — развилось во взрослом возрасте. В западных странах распространенность гистологически подтвержденной ЦК составляет 0,6%, а серологический скрининг увеличивает частоту данной патологии до 1,0% [12]. Отмечено, что у пациентов с IgAN распространенность ЦК достигает 3,6% [13]. R. Nurmi et al. (2021) представили данные оригинального исследования, где частота выявления аутоиммунитета против ЦК у пациентов с IgAN составила 8% [14]. Согласно нашим предварительным данным, частота выявления целиакичных антител у пациентов с IgAN составила 20%. Проанализировав литературу, нами отмечена тенденция, согласно которой с каждым новым исследованием в этой области частота выявления целиакичных антител у пациентов с IgAN повышалась, а диагноз ЦК чаще выставлялся на основании положительной серологии без проведения морфологического исследования СOTK.

Изучение распространенности ЦК ограничено определенными (доступными) диагностическими методами в конкретном исследовании. Сделан следующий вывод: на сегодняшний день нет общепризнанных алгоритмов диагностики данной ассоциации, в т.ч. с позиции выбора лабораторных тестов. Нам удалось выяснить, что авторы чаще всего использовали АТ IgA к ТТГ и АТ IgA к эндомизию [15, 16]. Вероятно, это связано с тем, что данные тесты обладают высокой чувствительностью и специфичностью, рекомендованы в качестве теста первой линии с целью отбора пациентов для дальнейшего эндоскопического обследования [17]. Мы использовали в качестве скрининга ЦК набор серологических тестов: АТ IgA к ТТГ, АТ IgA к ДПГ, АТ к IgA эндомизию и АТ IgA и IgG к ретикулину. В нашем исследовании в подавляющем большинстве выявлялись АТ IgA к ДПГ. В исследовании Е.А. Сабельниковой и соавт. (2014) показано, что иммунологический тест — определение АТ IgA к ДПГ высокоспецифично и чувствительно для диагностики ЦК у взрослых. Проведенный анализ уровня и частоты повышения уровня АТ к ДПГ и ТТГ классов IgA и IgG показал, что в сыво-

ротке крови лиц с впервые диагностированной ЦК частота повышенных титров АТ к ДПГ и к ТТГ класса IgA была одинаковой и составила 92,5% [18]. Исследования показывают, что специфичность и чувствительность метода определения АТ IgA к ДПГ составляют 90 и 92% соответственно [18]. Имеются отдельные работы, указывающие на то, что АТ к ДПГ появляются раньше, чем АТ к ТТГ, а также быстрее исчезают при соблюдении безглютеновой диеты, и это должно учитываться при мониторинге пациентов, соблюдающих диету [19]. Принимая во внимание отсутствие специфической симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта, отсутствиеотяоженного наследственного анамнеза по ЦК, мы не использовали генетического исследования в качестве скринингового метода, т.к. данный метод диагностики предназначен для исключения ЦК в сложных диагностических случаях. При этом наличие гаплотипов HLA DQ2/DQ8 характерно для 30% здорового населения [18]. Диагностика ЦК базируется на оценке клинических данных, результатах серологических и морфологических исследований. Для постановки диагноза ЦК изолированного повышения титра СМ недостаточно. На сегодняшний день ведутся споры о выделении «потенциальной» формы ЦК, для которой характерно бессимптомное течение, наличие положительных СМ с наличием в генотипе аллелей HLA — DQ2/DQ8, но в отсутствие (Marsh 0) или минимальных (Marsh 1) изменениях со стороны СOTK [18]. Чтобы подчеркнуть диагностическую значимость выявленных СМ, зарубежные авторы используют термины «целиакичный аутоиммунитет», «субклиническая целиакия», мы в свою очередь в ранее опубликованных работах использовали термин «нарушение обмена глютена», т.к. клинической симптоматики, изменений СOTK еще нет, а иммунологические маркеры ЦК уже выявляются. Независимо от применяемого термина нам удалось выявить статистически значимые различия внутри групп по основным показателям активности нефропатии. Полученные данные демонстрируют тот факт, что группа, где выявлялись СМ ЦК проявления IgAN, характеризовалась более

выраженной протеинурией и высокими цифрами АД, теми показателями, которые влияют на скорость прогрессирования ХБП.

Заключение

Полученные нами данные подтверждают тот факт, что у пациентов с IgAN в 20% выявляются СМ ЦК. Несмотря на то что у пациентов с положительными СМ отсутствовали гастроинтестинальные симптомы, а выполнение фиброгастроудоденоскопии с морфологическим исследованием биоптата залуковичного отдела 12ПК не дало убедительных данных за нарушение архитектоники кишечника и специфических гистологических изменений, характерных для ЦК, нам удалось выявить статистически значимые различия клинико-лабораторных характеристик больных IgAN с положительными и отрицательными СМ ЦК. Их повышение у пациентов IgAN в большей степени сопровождается более выраженной протеинурией и АД, характеризуя активность нефропатии и тем самым потенциально ускоряя прогрессирование ХБП. Скрининговое обнаружение СМ без нарушения архитектоники кишечника и специфических морфологических изменений кишечного биоптата может стать дополнительным диагностическим и прогностическим маркером для пациентов с IgAN и позволит расширить возможности терапевтического воздействия. В то же время необходимо продолжить исследования этой проблемы как на клиническом, так и на экспериментальном уровне.

Вклад авторов. М.Е. Манцаева, А.Г. Борисов — концепция и дизайн исследования. М.Е. Манцаева — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста. А.Г. Борисов, А.А. Стремоухов — редактирование.

Contribution of authors M.E. Mantsaeva, A.G. Borisov — study concept and design. M.E. Mantsaeva — collection and processing of material, statistical analysis, writing the text. A.G. Borisov, A.A. Stremoukhov — editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yeo S.C., Cheung C.K., Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(5):763–77. Doi:10.1007/s00467-017-3699-z.
2. Шиллов Е.М., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышова Е.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению IgA-нефропатии. *Нефрология.* 2015;19(6):83–92. [Shilov E.M., Bobkova I.N., Kolina I.B., Kamysheva E.S. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of IgA nephropathy. *Nefrologiya.* 2015;19(6):83–92. (In Russ.)]
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–276. Doi:10.1016/j.kint.2021.05.021.
4. Papista C., Lechner S., Ben Mkaddem S., et al. Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin-CD89 interaction. *Kidney Int.* 2015;88(2):276–85. Doi:10.1038/ki.2015.94.
5. Abbad L., Monteiro R.C., Berthelot L. Food antigens and Transglutaminase 2 in IgA nephropathy: Molecular links between gut and kidney. *Mol Immunol.* 2020;121:1–6. Doi:10.1016/j.molimm.2020.02.019.
6. Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(3):360–66. Doi:10.1093/ndt/gfu343.
7. Koivuviita N., Terähti R., Heino M., Metsärinne K. A case report: a patient with IgA nephropathy and coeliac disease. Complete clinical remission following gluten-free diet. *NDT Plus.* 2009;2(2):161–63. Doi:10.1093/ndtplus/
8. Habura I., Fedorowicz K., Woźniak A., et al. IgA nephropathy associated with coeliac disease. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2019;44(1):106–8. Doi:10.5114/cej.2019.84021.
9. Coppo R., Roccatello D., Amore A., et al. Effects of a gluten-free diet in primary IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 1990;33(2):72–86.
10. Nurmi R., Metsä M., Pörsti I., et al. Celiac disease or positive tissue transglutaminase antibodies in patients undergoing renal biopsies [published correction appears in *Dig Liver Dis.* 2019;51(8):1207–8. *Dig Liver Dis.* 2018;50(1):27–31. Doi:10.1016/j.dld.2017.09.131.
11. Husby S., Murray J.A., Katzka D.A. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures. *Expert Rev Gastroenterol.* 2019;15(4):885–89. Doi:10.1053/j.gastro.2018.12.010.
12. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ECCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *Unit Eur Gastroenterol J.* 2019;7(5):583–613. Doi:10.1177/2050640619844125.
13. Collin P., Syrjänen J., Partanen J., et al. Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2572–76. Doi:10.1111/j.1572-0241.2002.06025.x.
14. Nurmi R., Pohjonen J., Metsä M., et al. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease and Celiac Disease in Patients with IgA Nephropathy over Time. *Nephron.* 2021;145(1):78–84. Doi:10.1159/000511555.
15. Costa S., Currò G., Pellegrino S., et al. Case report on pathogenetic link between gluten and IgA nephropathy. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):64. Doi:10.1186/s12876-018-0792-0.
16. Pierucci A., Fofi C., Bartoli B., et al. Antiendomysial antibodies in Berger's disease. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(6):1176–82. Doi:10.1053/ajkd.2002.33387.
17. Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Альманах клинической медицины. 2016;44(6):661–88. [Parfenov A.I., Maev I.V., Baranov A.A., et al. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2016;44(6):661–88. (In Russ.)]
18. Сабельникова Е.А., Парфенов А.И., Крумс Л.М. и др. Значение метода определения деамидированного пептида глина в диагностике целиакии. *Терапевтический архив.* 2014;86(2):39–43. Sabelnikova E.A., Parfenov A.I., Krums L.M., et al. Significance of the method for determining deamidated gliadin peptide in the diagnosis of celiac disease. *Terapevticheskii arkhiv.* 2014;86(2):39–43. (In Russ.)]
19. Liu E., Li M., Emery L., et al. Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(3):293–300. Doi:10.1097/MPG.0b013e31806c7b34.

Поступила / Received: 28.02.2022

Принята в печать / Accepted: 21.02.2022

Автор для связи: Мария Евгеньевна Манцаева, аспирант кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; MariyaMantsaeva@yandex.ru

Corresponding author: Maria E. Mantsaeva, Postgraduate Student, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; MariyaMantsaeva@yandex.ru

ORCID:

Манцаева М.Е. (M.E. Mantsaeva), <https://orcid.org/0000-0002-3787-1147>

Борисов А.Г. (A.G. Borisov), <https://orcid.org/0000-0001-7063-6563>



24–26 МАЯ

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»,
3 ПАВИЛЬОН, 4 ЭТАЖ, 20 ЗАЛ

XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2022



Регистрация
и подробная информация
на сайте mediexpo.ru



В РАМКАХ ФОРУМА

XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022»

II-й Московский курс под эгидой РАСУДМ
«Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в медицине матери и плода»

XV Юбилейная научно-практическая конференция интервенционных онкорadiологов

XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2022»

XIV Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов
для диагностики заболеваний человека «МедФармДиагностика – 2022»

ОРГАНИЗАТОРЫ

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорadiологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики

По вопросам участия в научной программе
Организационный комитет национального конгресса
лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022»
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кафедра лучевой диагностики и терапии
radiolog@inbox.ru
+7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07

Секретарь конференции
«Функциональная диагностика – 2022»

Анна Плясункова
+7 (925) 857-28-16

Менеджер проекта
Светлана Ранская
svetlana@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)
+7 (926) 610-23-74

Участие компаний в выставке
«МедФармДиагностика – 2022»

Анна Романова
romanova@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)
+7 (926) 612-48-79

Регистрация участников и подача тезисов
Николай Скибин
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
+7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц, заказ
авиа- и ж/д билетов
Елена Лазарева
lazareva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)
+7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ
Ольга Еремеева
pr@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)
+7 (926) 611-23-59

© М.А. Вагина, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.3.40-49>

Оценка эффективности и переносимости перампанела в дополнительной терапии эпилепсии у соматически здоровых и коморбидных пациентов

М.А. Вагина

Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

Evaluation of the efficacy and tolerability of perampanel in the adjunctive therapy of epilepsy in somatically healthy and comorbid patients

M.A. Vagina

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg, Russia

Обоснование. Многолетний опыт изучения эпилепсии и коморбидных заболеваний, лечение пациентов, сочетающих такие состояния, представляют проблему в реальной клинической практике. Коморбидные заболевания часто недооценены клиницистами, в результате чего пациенты не получают должного комплексного лечения. А как известно, число хронических заболеваний у пациентов с возрастом неизбежно растёт.

Цель исследования: оценить течение различных форм эпилепсии у взрослых пациентов при добавлении к терапии перампанела и оценить его влияние на коморбидную патологию в повседневной клинической практике.

Методы. Наблюдение проводилось в условиях реальной клинической практики, набор пациентов осуществлялся случайным методом при их плановом обращении на прием. Участвовали пациенты с эпилепсией в возрасте ≥ 18 лет, соматически здоровые и с коморбидной патологией, которым был назначен перампанел в качестве дополнительной терапии. На каждом визите оценивали жалобы, соматический и неврологический статус, дневник приступов, показатели электроэнцефалограммы, схемы лечения, включая дозы и переносимость антиэпилептических препаратов. Качество жизни оценивали по опроснику QOLIE-31.

Результаты. В клиническом наблюдении участвовал 51 пациент, 40 пациентов его завершили. У 27 (67,5%) пациентов через 12 месяцев с начала терапии перампанелом зарегистрировано достоверное уменьшение числа приступов, из них у 22 (55%) пациентов зарегистрирован ответ на терапию, а 5 (12,5%) достигли медикаментозной ремиссии. Также у пациентов достоверно улучшилось качество жизни. У 80% больных побочных эффектов отмечено не было, у 8 (20%) они возникли, в связи с чем 5 пациентов прекратили терапию. Степень выраженности побочных эффектов расценивалась как легкая и полностью регрессировала после отмены препарата. Не было выявлено негативного влияния перампанела на сопутствующую коморбидную патологию.

Заключение. Перампанел продемонстрировал хороший профиль эффективности и безопасности для исследуемых пациентов, поэтому его можно рассматривать как препарат выбора в дополнительной терапии больных эпилепсией с коморбидными соматическими состояниями.

Ключевые слова: эпилепсия, политерапия, перампанел, качество жизни, коморбидная патология

Для цитирования: Вагина М.А. Оценка эффективности и переносимости перампанела в дополнительной терапии эпилепсии у соматически здоровых и коморбидных пациентов. Фарматека. 2022;29(3):40–49. doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.40-49

Background. Many years of experience in the study of epilepsy and comorbid diseases, the treatment of patients with a combination of such conditions is a problem in real clinical practice. Comorbid diseases are often underestimated by clinicians; as a result, patients do not receive proper comprehensive treatment. And it is a common fact that, the number of chronic diseases in patients inevitably increases with age.

Objective. Evaluation of the course of various forms of epilepsy in adult patients against the background of addition of perampanel to therapy and to evaluation of its impact on comorbid pathology in real clinical practice.

Methods. The observation was carried out in real-life clinical settings; the patient enrollment was carried out by a random method during their routine examination. Patients with epilepsy aged ≥ 18 years, somatically healthy and with comorbid pathology, who were prescribed perampanel as additional therapy, were included in the study. Complaints, somatic and neurological status, seizure diary, electroencephalogram parameters, treatment regimens, including doses and tolerability of antiepileptic drugs, were assessed at each visit. The quality of life was assessed using the QOLIE-31 questionnaire.

Results. 51 patients participated in the clinical observation, 40 patients completed it. 12 months after the start of perampanel therapy, a significant decrease in the number of seizures was registered in 27 (67,5%) patients, among them 22 (55%) patients responded to therapy and 5 (12,5%) achieved pharmacological remission. Also, the quality of life significantly improved in patients. Side effects were not observed in 80% of patients; they occurred in 8 (20%), therefore 5 patients withheld therapy. The severity of side effects was regarded as mild and completely regressed after discontinuation of the drug. There was no negative effect of perampanel on concomitant comorbid pathology.

Conclusion. Perampanel demonstrated a good efficacy and safety profile in the study patients, so it can be considered as the drug of choice in the adjunctive therapy of patients with epilepsy and comorbid somatic conditions.

Keywords: epilepsy, polytherapy, perampanel, quality of life, comorbid pathology

For citations: Vagina M.A. Evaluation of the efficacy and tolerability of perampanel in the adjunctive therapy of epilepsy in somatically healthy and comorbid patients. *Farmateka*. 2022;29(3):40–49. (In Russ.). doi: 10.18565/farmateka.2022.3.40–49

Введение

Несмотря на многолетнее изучение эпилепсии и коморбидных заболеваний, лечение пациентов, сочетающих такие состояния, представляет проблему в реальной клинической практике. Коморбидные заболевания продолжают недооцениваться клиницистами, а пациенты не получают должного комплексного лечения [1]. Между тем известно, что у пациентов молодого возраста имеется в среднем два хронических заболевания, у людей старше 65 лет — шесть. В нескольких крупных наблюдательных исследованиях продемонстрировано, что от 26 до 50% взрослых с эпилепсией имеют как минимум одно из коморбидных заболеваний, которые до 8 раз чаще встречаются у пациентов с эпилепсией по сравнению с общей популяцией, при этом негативно влияют на прогноз эпилепсии и качество жизни — КЖ [2–4]. Преобладающими являются нарушения деятельности нервной системы и перинатальные поражения, психиатрические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринные заболевания и метаболические расстройства [4]. Существуют различные типы коморбидных заболеваний и их связь с эпилепсией [2, 3]. При одних заболеваниях эпилепсия развивается как следствие структурного повреждения центральной нервной системы (ЦНС) при инсульте, опухолях головного мозга и т.п. [5–8]. Другие заболевания и состояния развиваются на фоне имеющейся эпилепсии и применения антиэпилептических препаратов (АЭП): когнитивные расстройства, тревога, депрессия, снижение концентрации внимания, нарушения сердечного ритма и т.п. [3, 9–11]. Причинно-следственные связи между эпилепсией и коморбидными заболеваниями могут быть прямыми, непрямыми, одно- или двунаправленными (взаимовлияющими друг на друга), а также иметь общие факторы риска и генетические факторы [2].

Так, одним из ключевых процессов в развитии патологии мозга при травмах, нейродегенеративных заболеваниях и сосудистых катастрофах является нейровоспаление. Происходит активация астроцитов и микроглии, сопровождающаяся синтезом провоспалительных цитокинов, запускается патологический каскад, включающий изменение возбудимости нейронов, долгосрочные пластические изменения, дисфункцию астроцитов, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера и программируемую гибель нейронов. Это может в конечном итоге способствовать развитию судорожных приступов. С другой стороны, нейровоспаление является звеном патогенеза ряда нервно-психических расстройств. Следовательно, нейровоспаление может быть связующим звеном между эпилепсией и коморбидными заболеваниями и состояниями, включая расстройства настроения, тревогу, а также нарушения памяти [11].

Важной составляющей эффективного лечения эпилепсии является приверженность пациентов терапии, соблюдение схемы лечения, назначенной доктором [12, 13]. И здесь немаловажны переносимость АЭП, их безопасность, риски развития побочных эффектов, поскольку у пациентов с эпилепсией может быть сопутствующая соматическая и неврологическая патология и удержание на терапии будет напрямую зависеть от того, насколько оказывают влияние на коморбидность принимаемые препараты.

Цель исследования: оценить течение различных форм эпилепсии у взрослых пациентов при добавлении к терапии перампанела и оценить его влияние на коморбидную соматическую патологию.

Методы

Клиническое наблюдение проведено на базе неврологического отделения

консультативно-диагностической поликлиники ГАУЗ СО «СОКБ № 1» Екатеринбурга. Набор пациентов проводился случайным методом при их плановом обращении на прием.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше, наличие показаний к приему перампанела, отсутствие противопоказаний к приему перампанела, согласие на прием перампанела в качестве препарата дополнительной терапии, готовность регулярно посещать врача и выполнять лечебные рекомендации.

Критерии исключения: медикаментозная ремиссия в настоящее время, соматические противопоказания, нерегулярное обращение в клинику, пропуски в терапии АЭП.

Анализировались жалобы, анамнез, социальный статус, данные нейровизуализации и электроэнцефалографии (ЭЭГ). Диагноз эпилепсии выставлялся согласно классификации Международной противоэпилептической лиги (2017), основываясь на семиологии приступов [14–16].

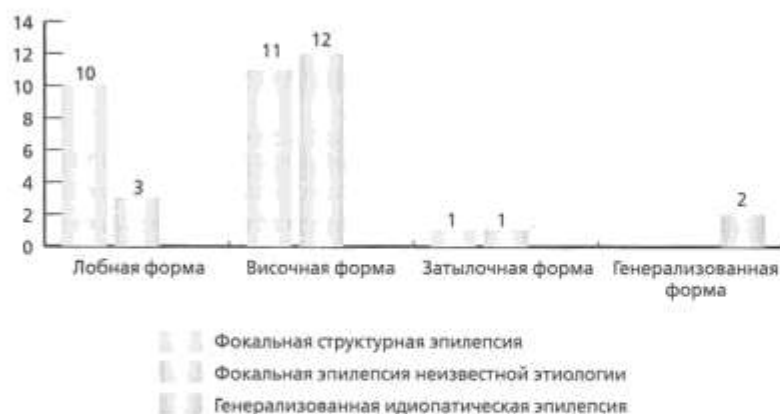
Оценку ЭЭГ проводил сертифицированный врач функциональной диагностики на аппарате «Энцефалан» (Медиком МТД, Россия).

Всем пациентам была ранее проведена МРТ головного мозга на аппаратах 1,5 или 3 Тл с целью выявления структурной патологии как этиологического фактора эпилепсии.

За всеми пациентами вели длительное динамическое наблюдение. На каждом визите к врачу (1 раз в 3 месяца) проводили оценку жалоб, соматического и неврологического статуса, дневника приступов, показателей ЭЭГ, схемы лечения, включая дозы и переносимость АЭП.

Эффективность дополнительной терапии перампанелом оценивали через 12 месяцев наблюдения в зависимости от уменьшения числа приступов: ремиссия — отсутствие приступов в течение всего периода наблюдения (не менее 12 месяцев от начала лечения),

Рис. 1. Локализация эпилептиформной активности



улучшение/ответ на терапию – уменьшение числа приступов на 50% и более от исходного уровня, нет эффекта – уменьшение числа приступов менее чем на 50% от исходного уровня.

Для оценки КЖ пациентов до начала терапии и в процессе лечения с использованием перампанела применяли опросник QOLIE-31 (Quality of Life in Epilepsy), версия 1.0, адаптированный для пациентов с эпилепсией [17].

Статистический анализ проведен с использованием статистического пакета MedCalc версия 13.3.1 (MedCalc Software, Бельгия). Для качественных показателей представлены абсолютные и относительные величины (%), рассчитывался доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Перампанел был назначен 51 пациенту (5 пациентов отказались принимать препарат из-за боязни очередной неудачи в лечении, 6 пациентов не явились на очередной осмотр). Таким образом, результат лечения оценили у 40 пациентов: 22 (55%) женщин и 18 (45%) мужчин.

Средний возраст пациентов с разными формами эпилепсии составил 35,5 лет (95% ДИ: 18–55). Средний возраст пациентов со структурной эпилепсией (СЭ) составил 34,5 года, с фокальной эпилепсией неизвестной этиологии (ФЭНЭ) – 37, с идиопатической генетической эпилепсией (ИГЭ) – 33,5 года. Пациентов молодого (до 44 лет)

возраста было 34 (85%), среднего (до 59 лет) – 5 (12,5%), пожилого возраста – 1 (2,5%) пациент. Анализ форм эпилепсий у пациентов различного возраста не выявил статистически значимых различий.

Пациентов с СЭ было 22 (55%), с ФЭНЭ – 16 (40%), с ИГЭ – 2 (5%) человека. Средний возраст начала заболевания СЭ составил 7,5 лет, ФЭНЭ – 12, ИГЭ – 8,5. Различий по половой принадлежности выявлено не было: у женщин средний возраст начала заболевания составил 11 лет, у мужчин – 8 лет (95% ДИ).

Средний стаж заболевания на момент включения в клиническое наблюдение был достаточно большим и составил 26 лет для всех пациентов (СЭ – 27,5; ФЭНЭ – 18,5; ИГЭ – 27 лет соответственно).

Большинство пациентов имели 3-ю, 2-ю или 1-ю группу инвалидности (36 человек – 90%), что было связано с тяжестью течения заболевания, из них 3-я группа была у 15 (37,5%) человек, 2-я – у 17 (42,5%), 1-я – у 3 (7,5%). Пять (12,5%) человек не имели группы инвалидности.

В основном пациенты смогли получить средне-специальное образование (18 человек – 45%). Коррекционную школу окончили 12 (30%), 9 классов – 4 (10%) человека. Высшее образование получили только 4 (10%) человека. Два (5%) человека с СЭ вследствие когнитивного дефицита не получили никакого образования. Достоверных различий по форме эпилепсии и уров-

ню образования выявлено не было ($p=0,155$).

Большинство пациентов не работали (30 человек – 75%), что связано как с тяжестью течения заболевания, так и со стигматизацией в связи с болезнью. Семь (17,5%) пациентов работали, 2 (5%) учились, еще 1 (2,5%) человек достиг пенсионного возраста.

Оценка семейного положения выявила, что более половины (23 человека; 57,5%) пациентов были одиночками, что, вероятно, связано с тяжестью течения заболевания, бременем забот, к которым приводили частые приступы, и стигматизацией таких пациентов в обществе в целом. Чуть больше среди одиноких пациентов встречались лица мужского пола – одиночками были 13 мужчин и 10 женщины. В браке состояли 14 (35%) человек, разведены 3 (7,5%), 23 (57,5%) человека не имели детей. По 1 ребенку было у 6 (15%), по 2 – у 7 (20%), по 3 и более детей было у 3 (7,5%) человек соответственно.

У 21 (52,5%) человека неврологический статус был в пределах нормы. Очаговая симптоматика в виде гемии и паразетеза имела место у 11 (27,5%) человек, рассеянная симптоматика – у 8 (20%). Когнитивные нарушения выявлены более чем у половины пациентов. В основном встречалось малое нейрокогнитивное расстройство (у 18 человек – 45%). Большое нейрокогнитивное расстройство имело место у 5 (12,5%) пациентов, 17 (42,5%) человек не имели когнитивных расстройств.

У 23 (57,5%) больных преобладала височная, у 13 (32,5%) – лобная локализация эпилептиформной активности, 2 (5%) человека имели затылочную локализацию, еще у 2 (5%) имела место идиопатическая генерализованная эпилепсия (рис. 1).

Среди типов приступов чаще всего имело место сочетание фокальных и билатеральных тонико-клонических приступов. Данное сочетание верифицировали у 32 (80%) вошедших в наблюдение больных. Только фокальные приступы наблюдались у 6 (15%), миоклонии и генерализованные приступы – у 2 (5%) пациентов соответственно (рис. 2).

Практически у всех пациентов до начала терапии перампанелом тече-

ние заболевания было резистентным: диагноз «резистентная эпилепсия» был поставлен 36 (90%) больным, в т.ч. 19 – СЭ, 15 – ФЭНЭ, 2 – ИГЭ. Среди пациентов без диагноза резистентная эпилепсия СЭ имела место у 3, ФЭНЭ у 1 больного (рис. 3).

У большинства (34 больных; 85%) пациентов преобладало серийное течение приступов, из них 8 с СЭ, 15 с ФЭНЭ и 1 пациент с ИГЭ соответственно. У 5 (12,5%) пациентов в анамнезе был эпистатус (билатеральные тонико-клонические приступы) (рис. 4).

Анализ причин, вызвавших развитие эпилепсии, показал, что в группе ФЭНЭ у 16 (40%) больных на МРТ головного мозга патологии выявлено не было. В случае СЭ основной причиной развития эпилепсии были перинатальное поражение ЦНС (22,5% случаев), послеоперационные изменения после радикального удаления опухоли (10%), последствия черепно-мозговой травмы (7,5%), мезиальный височный склероз (7,5%), фокальная корковая дисплазия (7,5%). Другие причины, среди которых последствия воспалительных заболеваний ЦНС и отравление угарным газом, носили единичный характер.

До назначения терапии перампанелом 13 (32,5%) пациентов находились на монотерапии, из них 6 с СЭ, 6 с ФЭНЭ, 1 с ИГЭ. Большинство участвовавших в данном клиническом наблюдении (27 больных; 67,5%) находились на политерапии, в т.ч. 16 с СЭ, 10 с ФЭНЭ, 1 с ИГЭ. Соответственно, перампанел был добавлен вторым препаратом 13 (32,5%) пациентам и третьим – 27 (67,5%). Использовавшиеся в политерапии АЭП приведены в табл. 1.

Длительность терапии препаратом перампанел на момент статистической обработки составила до 2 лет включительно у 16 (40%), от 3 до 4 лет – у 11 (27,5%), 4 года и более – у 13 (32,5%) человек.

Перампанел назначали в дозе 2 мг, шаг титрации был 1 раз в 2–3 недели. Изначально 2 мг принимали 5 (12,5%), 4 – 11 (27,5%), 6 – 8 (20%), 8 – 10 (25%), 10 – 5 (12,5%), 12 – 1 (2,5%) пациент. Чаще всего больные нахо-

Рис. 2. Типы приступов

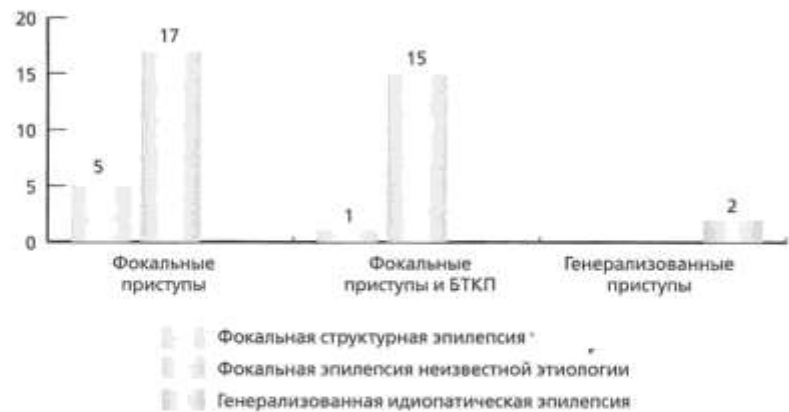


Рис. 3. Тяжесть течения заболевания до начала терапии перампанелом

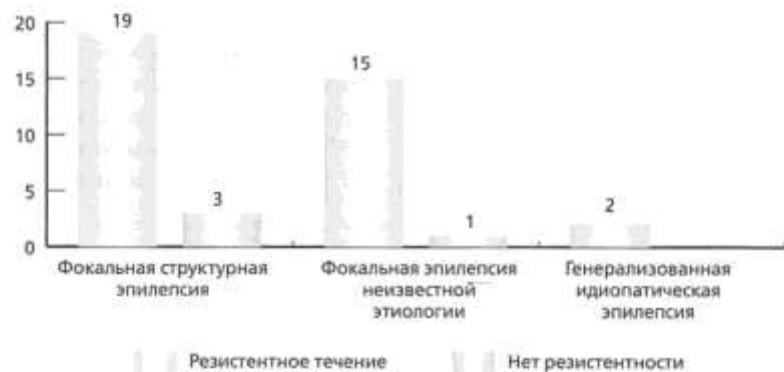


Рис. 4. Серийное и статусное течение приступов

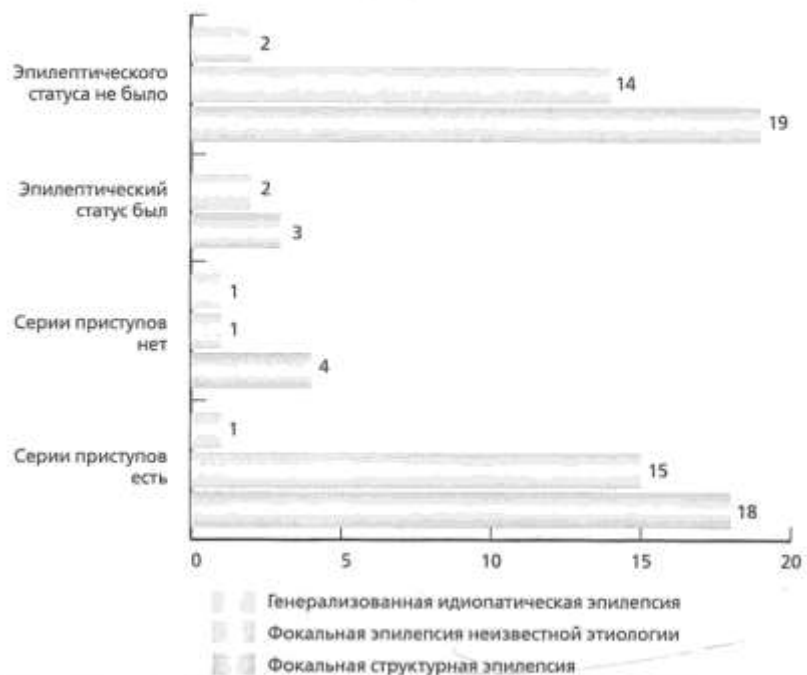
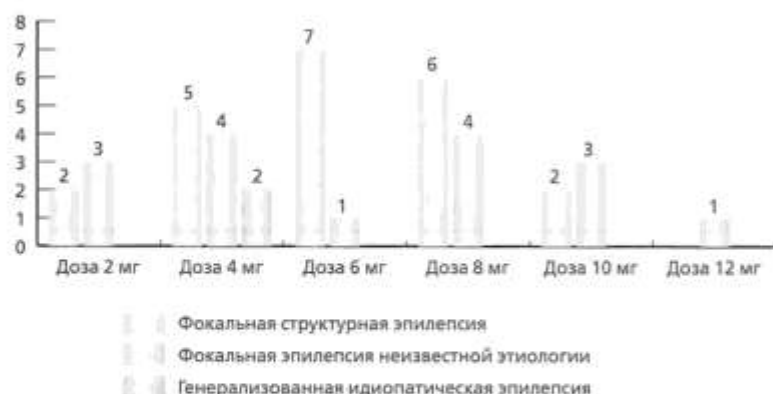


Рис. 5. Начальные дозы перампанела, используемого в политерапии

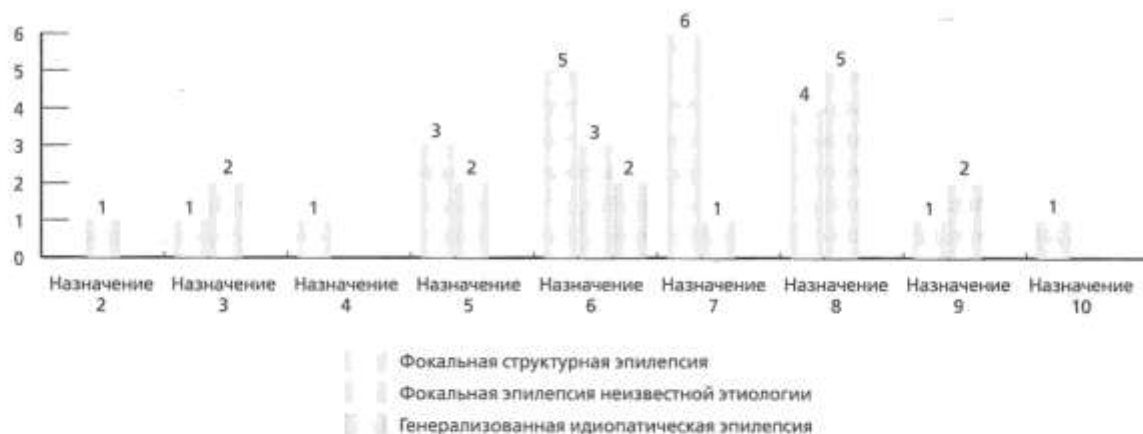


длись на терапии перампанелом в дозах 4 (27,5%), 6 (20%) и 8 мг (25%) (рис. 5). Перампанел назначали достаточно поздно, в основном в 5-й (12,5%), 6-й (25%), 7-й (17,5%) и даже 8-й (22,5%) схемах лечения (рис. 6).

Несмотря на преобладание пациентов молодого возраста среди участни-

ков наблюдательной программы, более чем у половины (у 21 пациента; 52,5%) имелась сопутствовавшая соматическая патология, требовавшая периодического или постоянного дополнительного лечения помимо приема АЭП. Соматически здоровы были 19 (47,5%) больных эпилепсией.

Рис. 6. Очередность назначения препарата перампанел



Среди 21 пациента с коморбидной патологией чаще встречались пациенты с одним сопутствовавшим заболеванием (13 пациентов; 62%). Остальные имели 2 (4 пациента; 19%) или 3 коморбидных заболевания (4 пациента – 19%) соответственно.

На первом месте среди коморбидных заболеваний была патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): она имела место у 8 (38%) пациентов. При этом патология одного органа была у 3 пациентов, двух – у 2 пациентов. У 3 пациентов было сочетание патологии ЖКТ с анемией, гипотиреозом и ожирением.

На втором месте было алиментарно-конституциональное ожирение, наблюдавшееся у 6 (28,6%) пациентов. Изолированное ожирение имело место у 4 больных эпилепсией. У одной пациентки оно сочеталось с дисменореей. Еще у одного пациента ожирение сочеталось с патологией ЖКТ.

Равное распределение было между пациентами с патологией сердечно-

Таблица 1. АЭП, использовавшиеся в политерапии с перампанелом

Препарат	Доза препарата, мг/сут	Число пациентов, n* (%)
Ламотриджин	200	7 (17,5)
Топирамат	200–500	9 (22,5)
Карбамазепин	400–1200	10 (25,0)
Вальпроевая кислота	900–1500	17 (42,5)
Леветирацетам	1000–3000	4 (10,0)
Окскарбазепин	600–1800	5 (12,5)
Клоназепам	4	4 (10,0)
Лакосамид	400	1 (2,5)
Бензонал	200	1 (2,5)
Зонисамид	150	1 (2,5)

*Один и тот же пациент мог принимать несколько препаратов, находясь на комбинированной терапии.

сосудистой системы (артериальная гипертензия), опорно-двигательного аппарата и глаз: эти коморбидные патологии имели по 2 (9,5%) больных эпилепсией. У 1 (4,8%) человека было сочетание гипотиреоза с дисменореей.

В постоянном приеме сопутствовавших препаратов в связи с коморбидностью нуждались 5 (23,8%) человек: 2 с гипотиреозом (принимали L-тироксин), 2 с артериальной гипертензией (принимали антигипертензивные средства), 1 с ревматоидным артритом (пациентка принимала метатрексат, нестероидные противовоспалительные средства в таблетках). Остальные 9 (42,9%) пациентов с патологией ЖКТ и дисменореей проводили лечение периодически. Семь (33,4%) пациентов с коморбидной патологией в связи с ее стабильным хроническим течением не использовали дополнительную лекарственную терапию.

Из-за отсутствия эффекта 8 (20%) пациентам перампанел был отменен, 27 (67,5%) больных продолжили терапию в дозах 4 мг (3 пациента), 6 мг (8 пациентов), 8 мг (10 пациентов), 10 мг (5 пациентов), 12 мг (1 пациент), причем эффективность перампанела была хорошей как для молодых больных, так и для пациентов среднего и пожилого возраста.

Несмотря на исходно тяжелое течение заболевания и число резистентных пациентов, ремиссия на политерапии с перампанелом была достигнута 5 (12,5%) пациентами. Число респондеров (пациентов, у которых частота приступов снизилась на 50% и более) составило 55% (22 человек). Эффект на терапию отсутствовал у 13 (32,5%) больных ($p=0,016$) (рис. 7).

На фоне проводимой терапии препаратом перампанел зарегистрировано достоверно значимое снижение частоты всех типов приступов как фокальных, так и билатеральных тонико-кло-

Рис. 7. Эффективность препарата перампанел в политерапии эпилепсии

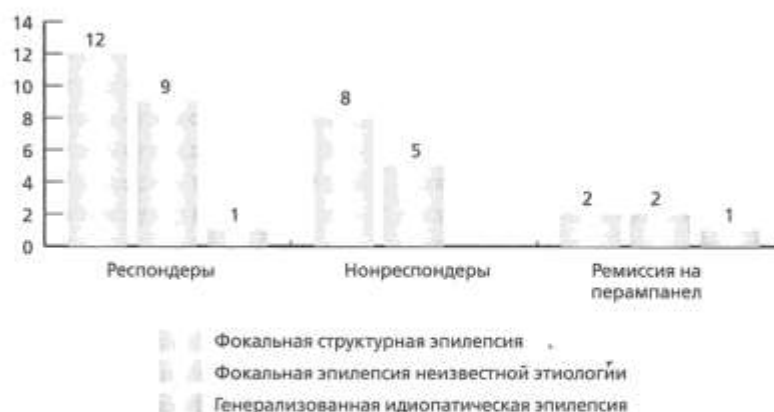
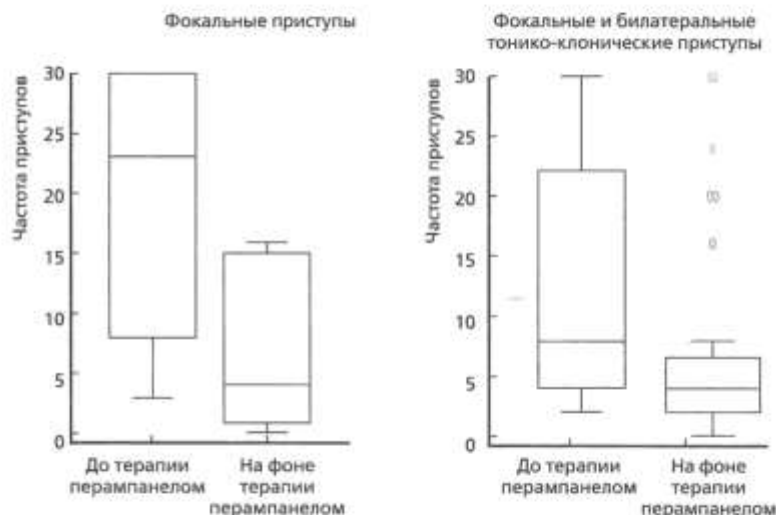


Рис. 8. Частота приступов до и на фоне терапии перампанелом



нических, генерализованных приступов, миоклоний. Процент снижения средней частоты фокальных приступов к окончанию периода наблюдения составил 82%, средняя частота фокальных и билатеральных тонико-клонических сократилась на 50%, процент снижения средней частоты генерализованных приступов (в сочетании с

миоклониями или без) к окончанию периода наблюдения составил 88%, ($p=0,006$) (рис. 8).

Полученные данные подтверждают эффективность препарата перампанел при разных формах эпилепсии.

Средний балл КЖ был выше на 5 баллов у пациентов на терапии препаратом перампанел и составил $54 \pm 6,92$, в то

Таблица 2. Динамика КЖ по опроснику QOLIE-31 на терапии перампанелом

Субшкалы	До терапии	На терапии	p
КЖ в целом	$49 \pm 7,3$	$54 \pm 6,9$	$p < 0,01$
Энергичность/утомляемость	$47,8 \pm 9,3$	$55,3 \pm 8,6$	$p < 0,001$
Эмоциональное состояние	$44,7 \pm 8,1$	$57,4 \pm 7,2$	$p < 0,001$
Социальное функционирование	$42,4 \pm 6,9$	$49,7 \pm 6,3$	$p < 0,001$
Когнитивное функционирование	$46 \pm 5,8$	$47 \pm 5,4$	$p = 0,151$
Боязнь приступов	$44,6 \pm 7,7$	$50,3 \pm 5,4$	$p = 0,042$
Влияние препаратов	$50,2 \pm 8,5$	$51,2 \pm 6,7$	$p = 0,618$

время как до начала терапии он составлял $49 \pm 7,3$. Различия имеют статистическую достоверность: $p < 0,01$ (табл. 2).

По субшкале энергичность/утомляемость в группах сравнения данные были выше у пациентов на лечении с перампанелом ($55,3 \pm 8,6$ по сравнению с $47,8 \pm 9,3$ до терапии перампанелом; $p < 0,001$). На фоне терапии перампанелом пациенты отметили, что стали более энергичными, реже испытывали усталость, что не могло не сказаться на улучшении КЖ в целом.

Субшкала эмоционального состояния выявила достоверно более низкий показатель до начала лечения перампанелом по сравнению с таковым на лечении ($44,7 \pm 8,1$ и $57,4 \pm 7,2$ соответственно; $p = 0,03$), что может свидетельствовать о более высокой степени тревожности у пациентов, не получавших перампанел.

Показатели субшкалы социального функционирования среди пациентов на терапии препаратом перампанел также были достоверно выше, чем до начала терапии ($49,7 \pm 6,3$ по сравнению с $42,4 \pm 6,9$). Хотя процент безработных был достаточно высоким среди всех пациентов, на фоне снижения числа приступов пациенты стали более самостоятельными в своей повседневной активности и отметили снижение опеки со стороны родственников.

Умственная деятельность и субшкала когнитивной функции показали сопоставимый результат в группах наблюдения без статистических различий ($p = 0,151$), что свидетельствовало об отсутствии влияния препарата на когнитивные функции.

Беспокойство по поводу приступов достоверно чаще проявляли пациенты до терапии с препаратом перампанел: $44,6 \pm 7,7$ балла по сравнению с $50,3 \pm 5,4$ ($p = 0,042$). Этот фактор способствовал выполнению рекомендаций врача по лечению с целью дополнительного контроля болезни. Более чем половиной пациентов на терапии перампанелом достигнуто сокращение частоты приступов, четверть пациентов вышли в ремиссию, что не могло не сказаться на снижении обеспокоенности в связи с заболеванием.

Субшкала по влиянию лекарственных средств выявила схожие показате-

ли у пациентов до и на фоне терапии перампанелом: $50,2 \pm 8,5$ и $51,2 \pm 6,7$ балла соответственно ($p = 0,618$). Это связано как с продолжительностью заболевания, так и большим числом принимаемых до старта терапии перампанелом схем лечения.

В целом у пациентов была хорошая переносимость препарата перампанел. Процент удержания пациентов на терапии составил 67,5%, длительность удержания на терапии соответствовала всему периоду наблюдения: 12 месяцев. Побочные эффекты отсутствовали у 32 (80%) пациентов на перампанеле. У 8 больных (6 молодых и 2 пациента среднего возраста) были зарегистрированы побочные эффекты. Чаще встречались сонливость, головокружение и слабость, которые имели место у 3 (7,5%) 3 (7,5%) и 2 (5%) пациентов соответственно. Изменение массы тела имело место у 2 (5%) человек, при этом у 1 больного была прибавка, у другого – снижение массы тела. Реже встречались головные боли, агрессия, трудности в подборе слов, сердцебиение: каждый из побочных эффектов был зарегистрирован у 1 пациента из числа принявших участие в наблюдении. Сочетание побочных эффектов имело место у 4 (10%) больных. У 5 (12,5%) пациентов с побочными эффектами имела место сопутствующая соматическая патология, у 3 (7,5%) больных с побочными эффектами таковой не было.

Среди пациентов с коморбидной патологией побочные эффекты, приведшие к отмене лечения, отмечены у 4 человек из 5. У первой пациентки с патологией ЖКТ зарегистрированы такие побочные эффекты, как сердцебиение и сонливость; у второй с гипотиреозом и дисменореей – сонливость и агрессия; у третьей пациентки с ожирением – заторможенность; у четвертой пациентки с ревматоидным артритом, остеопорозом, дисменореей – слабость, сонливость и головокружение. Следует отметить, что у всех четырех коморбидных пациентов, прервавших терапию перампанелом, побочные эффекты затронули нервную систему и ни у одного не было выявлено влияния перампанела на имевшуюся соматическую патологию.

Пятый пациент остался на терапии перампанелом, несмотря на развившийся побочный эффект: снижение массы тела на 15 кг от исходного уровня, поскольку изначально имел ожирение, т.е. препарат оказал «положительное действие» на массу тела. Также перампанел у данного пациента оказал отчетливое действие на урежение тонико-клонических приступов более чем на 50% и позволил оптимизировать терапию – вывести из схемы вальпроовую кислоту, которая привела к развитию лекарственного гепатита, и остаться на комбинации леветирацетам+перампанел.

Из трех соматически здоровых пациентов с побочными эффектами двое (1 пациент с прибавкой массы тела и 1 пациент с преходящей сонливостью) продолжили терапию перампанелом, одна пациентка завершила терапию в связи с жалобами на головные боли и головокружение.

Не было выявлено различий по характеру развития побочных эффектов в группе соматически здоровых и коморбидных пациентов. В обоих случаях преобладали побочные эффекты, связанные с негативным влиянием на ЦНС, которые переносились хуже всего, что в итоге привело к отмене лечения 5 пациентов из 8 с побочными эффектами на фоне терапии перампанелом. В то же время побочные эффекты, связанные с изменением массы тела, не привели к прекращению лечения: оба пациента остались на терапии препаратом перампанел, поскольку отметили хороший эффект от лечения и были готовы мириться с побочными эффектами.

У всех 5 пациентов, которые вынуждены были завершить терапию перампанелом на первом месяце лечения вследствие побочных эффектов, степень их выраженности была легкой и не требовала дополнительного лечения и/или диагностических процедур. Все побочные эффекты полностью регрессировали после отмены препарата.

Также не было отмечено влияния доз на частоту появления и выраженность побочных эффектов. Как на 2, 4 мг, так и на более высокой дозе распространенность побочных эффектов была одинаковой. Вместе с тем, чем

больше сопутствовавших АЭП получал пациент, тем чаще развивались побочные эффекты. Так, если перампанел назначался 3-м и последующим препаратом, риск развития побочных эффектов был в 3 раза выше: у 6 (15%) пациентов с побочными эффектами перампанел был назначен 3-м и последующим препаратом, и только у 2 (5%) пациентов – вторым препаратом. В группе коморбидных пациентов у 4 человек, завершивших терапию вследствие развития побочных эффектов, перампанел был 3-м добавленным к лечению препаратом, у 1 пациентки – 4-м, тогда как у соматически здоровых пациентов 2 человека из 3 получали монотерапию и 1 человек находился на дуотерапии.

Наличие побочных эффектов не зависело от числа сопутствовавших заболеваний ($p=0,269$), что позволяет считать перампанел достаточно безопасным в плане лечения коморбидных пациентов.

Анализируя комбинации препаратов и возникшие побочные эффект, следует отметить, что в группе пациентов с коморбидными заболеваниями и развившимися побочными эффектами в период наблюдения 1 человек получал вальпроевую кислоту и топирамат, 1 – вальпроевую кислоту и зонисамид, 1 – левитирацетам и вальпроат, 1 – левитирацетам и трилептал, 1 – левитирацетам, ламотриджин и клоназепам.

Среди соматически здоровых один человек принимал вальпроат, один – вальпроат и топирамат, один – топирамат.

Самые распространенные побочные эффекты были со стороны ЦНС и чаще возникали на различных комбинациях с топираматом (3 человека). Соответственно, пациентов, находившихся на терапии топираматом, можно отнести к группе риска, поскольку топирамат сам по себе достаточно часто приводит к развитию побочных эффектов с вовлечением ЦНС.

Обсуждение

В данном наблюдении, выполненном в условиях реальной клинической практики, продемонстрирована эффективность использования препарата перампанел в политерапии в

отношении разных видов приступов у пациентов с резистентной эпилепсией. На фоне проводимой терапии перампанелом зарегистрировано достоверно значимое снижение числа всех типов приступов: фокальных, сочетание фокальных и тонико-клонических, генерализованных приступов и миоклоний. Процент снижения средней частоты фокальных приступов к окончанию периода наблюдения составил 82%, средняя частота фокальных и билатеральных тонико-клонических сократилась на 50%, процент снижения средней частоты генерализованных приступов (в сочетании с миоклониями или без) к окончанию периода наблюдения составил 88% ($p=0,006$). Это подтверждает эффективность препарата при разных формах эпилепсии. Достигнуть медикаментозной ремиссии и удержать ее удалось 12,5% пациентов. Более половины (55%) пациентов были респондерами и только трети не удалось достигнуть желаемого эффекта.

Позднее назначение препарата было связано как с длительным стажем болезни пациентов и отсутствием современных АЭП в начале заболевания, так и с их ограниченными финансовыми возможностями, что мешало назначать терапию перампанелом раньше. Включение перампанела с октября 2017 г. в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП) [18] расширяет возможности применения этого препарата в повседневной клинической практике, в т.ч. и в ранней дополнительной терапии. Недавно опубликованный международный опыт применения перампанела в повседневной клинической практике свидетельствует: препарат демонстрирует хорошую переносимость вне зависимости от сопутствующего АЭП [19], при этом лучшая эффективность наблюдается при применении перампанела в ранней дополнительной терапии [20].

В клиническое наблюдение включены пациенты с коморбидной патологией, причем спектр соматических заболеваний был достаточно широк: патология со стороны ЖКТ, метабо-

лические нарушения, сердечно-сосудистая коморбидность (артериальная гипертензия), хронические нейроэндокринные заболевания. Несмотря на имеющуюся полиморбидность выборки пациентов, у 80% из них на фоне лечения перампанелом побочных эффектов не отмечалось. Терапия перампанелом отменена только лишь четверым коморбидным пациентам по причине развития побочных эффектов со стороны ЦНС (сонливость, вялость и т.д.), а не из-за ухудшения статуса коморбидного заболевания. Перампанел показал хорошую переносимость в разных возрастных группах как пациентов молодого, так и среднего возраста. Не было выявлено влияния перампанела на сопутствовавшую патологию, в т.ч. требовавшего модификации дополнительной терапии. Риск побочных эффектов увеличивался, если перампанел назначали в схеме терапии 3-м и последующим препаратом. Таким образом, для снижения риска побочных эффектов необходима оптимизация схемы лечения. Побочные эффекты чаще затрагивали ЦНС и по характеру проявлений совпадали с таковыми по данным многоцентровых зарубежных исследований [21–25]. Однако частота побочных эффектов со стороны ЦНС была выше при добавлении перампанела к топирамату [26].

Хорошая переносимость перампанела коморбидными пациентами в сочетании с эффективным контролем приступов коррелирует и с показателями КЖ (QOLIE) [17]. Исходный уровень КЖ у пациентов исследуемой группы был достаточно низким, что связано как с длительным стажем заболевания, так и с его тяжестью, что неизбежно осложняло социальную активность пациентов и влияло на их эмоциональное состояние. Большинство пациентов отмечали потребность в дополнительной опеке со стороны родственников. На фоне дополнительной терапии препаратом перампанел КЖ значительно улучшилось. Также удалось добиться повышения показателей по субшкалам социального функционирования, энергичности/утомляемости, эмоционального состояния.

Заключение

Лечение пациентов с эпилепсией – длительный процесс, целью которого является контроль приступов с сохранением КЖ. Когда принимается решение о назначении АЭП, особенно в схемах, в которых используется несколько препаратов, необходимо учитывать не только особенности основного заболевания – эпилепсии (тип приступов, тип эпилепсии, эпилептический синдром), но и сопутствующую коморбидную патологию. Современная парадигма терапии хронических заболеваний предполагает фокус внимания не на заболевании, а на пациенте.

В связи с этим переносимость и безопасность принимаемых препаратов, их влияние на КЖ становятся в один ряд с эффективностью терапии. Профиль безопасности и хорошая переносимость АЭП пациентами с сопутствующими соматически-

ми заболеваниями – это краеугольный камень при подборе терапии. Коморбидные состояния со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой, нейроэндокринной систем, ЖКТ и др. при эпилепсии утяжеляют состояние больного и ухудшают прогноз. Кроме того, коморбидность снижает приверженность приему АЭП. Пытаясь устранить побочные эффекты от приема АЭП, удержать привычный уровень КЖ, пациенты могут самостоятельно снижать дозы АЭП, а порой и прекращать их прием, тем самым утяжеляя течение эпилепсии, в конечном итоге ухудшая прогноз заболевания и прогноз жизни в целом. В этом контексте с учетом полученных в ходе данного наблюдения результатов можно рассматривать перампанел как препарат выбора в дополнительной терапии пациентов с коморбидными состояниями с точки зрения эффективности и безопасности.

Поскольку пациент с отягощенным соматическим статусом зачастую не привержен АЭП из-за рисков прогрессирования соматического заболевания, необходимо выбирать такую противоэпилептическую терапию, которая бы не усугубляла коморбидный фон, не ухудшала КЖ пациента, при этом надежно контролировала бы приступы. Как показала клиническая практика, перампанел является одним из таких вариантов дополнительной терапии.

Конфликт интересов и финансирование. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Автор несет полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Conflict of interests and funding. This study was funded by Eisai. The author is fully responsible for the content of the article and editorial decisions.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Asato M.R., Caplan R., Hermann B.P. *Epilepsy and comorbidities – what are we waiting for?* *Epileps Behav.* 2014;31:127–28. Doi: 10.1016/j.yebeh.2013.11.027.
- Keezer M.R., Sisodiya S.M., Sander J.W. *Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives.* *Lancet. Neurol.* 2016;15(1):106–15. Doi: 10.1016/S1474-4422(15)00225-2.
- Li T. *Epilepsy and associated comorbidities.* *Neuropsychiat. (London).* 2017;1(1):1–3.
- Giussani G., et al. *Comorbidities in patients with epilepsy: Frequency, mechanisms and effects on long-term outcome.* *Epilepsia.* 2021;62(10):2395–404. Doi: 10.1111/epi.17022.
- Локманов Р.Х., Римкевичус А.А., Шалиманова Е.В. и др. *Двигательная нейрореабилитация у пациентов с эпилептическими приступами: ограничения методов, имеющих доказанную эффективность при инсульте.* *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2021;13(1):51–64. [Lyukmanov R.Kh., Rimkevichus A.A., Shalimanova E.V. et al. *Motor neurorehabilitation in patients with epileptic seizures: limitations of methods with proven efficacy in stroke.* *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2021;13(1):51–64. (In Russ.). Doi: 10.17749/2077-8333/epi.pac.con.2021.043.
- Лебедева А.В., Бурд С.Г., Власов П.Н. и др. *Лечение эпилепсии, ассоциированной с первичными и метастатическими опухолями головного мозга.* *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2021;13(3):286–304. [Lebedeva A.V., Burd S.G., Vlasov P.N. et al. *Treatment of epilepsy associated with primary and metastatic brain tumors.* *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2021;13(3):286–304. (In Russ.). Doi: 10.17749/2077-8333/epi.pac.con.2021.099.
- Маслов Н.Е., Литвинова А.А., Ковалев П.С. и др. *Посттравматическая эпилепсия: клинические, диагностические и терапевтические особенности.* *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2021;13(4):377–92. [Maslov N.E., Litvinova A.A., Kovalev P.S. et al. *Post-traumatic epilepsy: clinical, diagnostic and therapeutic features.* *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2021;13(4):377–92. (In Russ.). Doi: 10.17749/2077-8333/epi.pac.con.2021.100.
- Горлова Л.А., Шмелева О.О., Федоров Е.В. и др. *Динамика эпилептического синдрома и когнитивно-поведенческих особенностей у детей с нейрональными и смешанными нейронально-глиальными опухолями головного мозга в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.* *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2021;13(4):339–48. [Gorlova L.A., Shmeleva O.O., Fedorov E.V. et al. *Dynamics of the epileptic syndrome and cognitive-behavioral features in children with neuronal and mixed neuronal-glia brain tumors in the immediate and long-term postoperative periods.* *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2021;13(4):339–48. (In Russ.). Doi: 10.17749/2077-8333/epi.pac.con.2021.068.
- Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Петров К.В. и др. *Нарушения сердечного ритма и проводимости при ювенильной миоклонической эпилепсии: генетические предикторы.* *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2020;12(4):237–47. [Shneider N.A., Petrova M.M., Petrov K.V. et al. *Heart rhythm and conduction disorders in juvenile myoclonic epilepsy: genetic predictors.* *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2020;12(4):237–47. (In Russ.). Doi: 10.17749/2077-8333/epi.pac.con.2020.045.
- Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Петров К.В., Насырова Р.Ф. *Фармакологические предикторы нарушения сердечного ритма и проводимости при ювенильной миоклонической эпилепсии.* *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2021;13(2):168–79. [Shneider N.A., Petrova M.M., Petrov K.V., Nasyrova R.F. *Pharmacological predictors of cardiac arrhythmias and conduction disorders in juvenile myoclonic epilepsy.* *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2021;13(2):168–79. (In Russ.). Doi: 10.17749/2077-8333/epi.pac.con.2021.051.
- Suleymanova E.M. *Behavioral comorbidities of*

- epilepsy and neuroinflammation: Evidence from experimental and clinical studies. *Epileps. Behav.* 2021;117:107869.
12. Маслова Н.Н., Скоробогатова В.А. Комплаенс в эпилептологии: современный взгляд на проблему и стратегии его оптимизации. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2020;12(1):74–81. [Maslova N.N., Skorobogatova V.A. Compliance in epileptology: a modern view of the problem and strategies for its optimization. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2020;12(1):74–81. (In Russ.).] Doi: 10.17749/2077-8333.2020.12.1.74-81.
 13. Маслова Н.Н., Литвинова А.А., Юрьева Н.В., Ковалев П.С. Комплаентность в эпилептологии. Как изменить ситуацию к лучшему. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13(2):157–67. [Maslova N.N., Litvinova A.A., Yur'eva N.V., Kovalev P.S. Compliance in epileptology. How to change the situation for the better. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2021;13(2):157–67. (In Russ.).] Doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.059.
 14. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522–30. Doi: 10.1111/epi.13670.
 15. Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C., et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia.* 2017;58(4):531–42. Doi: 10.1111/epi.13671.
 16. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В. и др. Классификация эпилепсии Международной Противозлептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(1):6–25. [Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V. et al. International League Against Epileptic Epilepsy Classification: 2017 revision and update. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2017;9(1):6–25. (In Russ.).] Doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025
 17. Saadi A., Patenaude B., Mateen F.J. Quality of life in epilepsy-31 inventory (QOLIE-31) scores: A global comparison. *Epileps. Behav.* 2016;65:13–7.
 18. Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af1b55d0-26eb-4fe3-b594-db3792f89e2f&t= (доступ в февраль 2022 г.). [State register of medicines. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af1b55d0-26eb-4fe3-b594-db3792f89e2f&t= (accessed February 2022).] (In Russ.).
 19. Santamarina E., Bertol V., Garayoa V., et al. Efficacy and tolerability of perampanel as a first add-on therapy with different anti-seizure drugs. *Seizure.* 2020;83:48–56. Doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.026.
 20. Abril Jaramillo J., Estévez María J.C., Girón Úbeda J.M., et al. Effectiveness and safety of perampanel as early add-on treatment in patients with epilepsy and focal seizures in the routine clinical practice: Spain prospective study (PERADON). *Epileps. Behav.* 2020;102:106655. Doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106655.
 21. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела (Файкомпы) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки). *Русский журнал детской неврологии.* 2014;9(4):14–9. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. The use of perampanel (Fycopa) in the treatment of epilepsy (experience of the Institute of Child Neurology and Epilepsy named after St. Luke). *Russkii zhurnal detskoi neurologii.* 2014;9(4):14–9. (In Russ.).]
 22. Chen C.-Y., Matt L., Hell J.W., Rogawski M.A. Perampanel inhibition of AMPA Receptor Currents in Cultured Hippocampal Neurons. *PLoS One.* 2014;9(9):e108021. Doi: 10.1371/journal.pone.0108021.
 23. French J.A., Krauss G.L., Steinhoff B.J., et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia.* 2013;54(1):117–25. Doi: 10.1002/mds.23362.
 24. Rektor I., et al. Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in tonic-clonic seizures: Analysis of four open-label extension studies. *Epilepsia.* 2020;61(7):1491–502. Doi: 10.1111/epi.16573.
 25. Steinhoff B.J., Patten A., Williams B., Malhotra M. Efficacy and safety of adjunctive perampanel 4 mg/d for the treatment of focal seizures: A pooled post hoc analysis of four randomized, double-blind, phase III studies. *Epilepsia.* 2020;61(2):278–86. Doi: 10.1111/epi.16428.
 26. Hansen C.C., Ljung H., Brodtkorb E., Reimers A. Mechanisms Underlying Aggressive Behavior Induced by Antiepileptic Drugs: Focus on Topiramate, Levetiracetam, and Perampanel. *Behav. Neurol.* 2018;2064027. Doi: 10.1155/2018/2064027.

Поступила / Received: 01.03.2022

Принята в печать / Accepted: 28.03.2022

Автор для связи: Марина Аркадьевна Вагина, к.м.н., врач-невролог высшей категории, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия; marina19772008@yandex.ru

Corresponding author: Marina A. Vagina, Cand. Sci. (Med.), Neurologist of the Highest Qualification Category, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg, Russia; marina19772008@yandex.ru

Эффективность и переносимость кетопрофена у пациентов с ИБС в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств в зависимости от коморбидного статусаТ.Е. Морозова¹, Д.А. Шацкий¹, Т.Б. Андрущишина¹, М.В. Лукина¹, В.П. Фисенко¹, Д.А. Сычев²¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия**Efficacy and tolerability of ketoprofen in patients with coronary artery disease in the postoperative period after cardiac surgery, depending on the comorbid status**T.E. Morozova¹, D.A. Shatskiy¹, T.B. Andruschishina¹, M.V. Lukina¹, V.P. Fisenko¹, D.A. Sychev²¹ Sechenov University, Moscow, Russia² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Обоснование. Больные ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергающиеся кардиохирургическим операциям, зачастую имеют ряд сопутствующих заболеваний. Одновременный прием массы лекарственных препаратов может оказывать влияние на эффективность и безопасность лекарственных препаратов, применяемых для обезболивания.

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость кетопрофена пациентами с ИБС в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств в зависимости от коморбидного статуса.

Методы. В исследование были включены 90 больных ИБС в раннем послеоперационном периоде. Кардиохирургические операции выполнялись по следующим показаниям: клинически значимые стенозы коронарного русла, клапанная болезнь сердца (стеноз и/или недостаточность аортального, митрального, трикуспидального клапанов), аневризма аорты. Послеоперационная анальгезия проводилась с применением кетопрофена 200 мг/сут. Оценка эффективности кетопрофена проводилась по анализу интенсивности послеоперационного болевого синдрома. Оценка переносимости кетопрофена проводилась по анализу частоты острого почечного повреждения, НПВС-ассоциированной диспепсии, гепатотоксических реакций в послеоперационном периоде. Интенсивность болевого синдрома оценивали с помощью цифровой рейтинговой шкалы. Для количественной оценки коморбидного статуса применялся индекс Чарльсон. Статистический анализ проводили с использованием критериев Манна–Уитни, точного критерия Фишера, χ^2 -критерия Пирсона.

Результаты. Умеренная коморбидность достоверно чаще встречалась среди пациентов в возрасте до 60 лет по сравнению с пациентами старше 60 лет: 19 (73%) и 9 (14%; $p < 0,001$) соответственно. Высокая коморбидность отмечалась в более старшей возрастной группе: 58 (90,6%) и 6 (23%) пациентов в группах 60 и более лет и до 60 лет соответственно ($p < 0,001$). Достоверных различий интенсивности болевого синдрома в зависимости от степени коморбидности не выявлено. Достоверных различий неблагоприятных побочных реакций на фоне обезболивания кетопрофеном в зависимости от степени коморбидности и числа одновременно принимаемых препаратов также не выявлено.

Заключение. Выявлены достоверные различия степени коморбидности в зависимости от возрастной группы: умеренная коморбидность достоверно чаще встречалась среди пациентов в возрасте до 60 лет ($p < 0,001$), высокая коморбидность – среди больных старше 60 лет ($p < 0,001$). Достоверных различий интенсивности болевого синдрома и неблагоприятных побочных эффектов на фоне обезболивания кетопрофеном в зависимости от степени коморбидности не выявлено.

Ключевые слова: коморбидность, послеоперационное обезболивание, кетопрофен, эффективность, переносимость, неблагоприятные побочные эффекты

Для цитирования: Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Андрущишина Т.Б., Лукина М.В., Фисенко В.П., Сычев Д.А. Эффективность и переносимость кетопрофена у пациентов с ИБС в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств в зависимости от коморбидного статуса. Фарматека. 2022;29(3):50–57. doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.50-57

Background. Patients with coronary artery disease (CAD) undergoing cardiac surgery often have a number of comorbidities. The simultaneous use of a large number of drugs can affect the efficacy and safety of drugs used for pain relief.

Objective. Evaluation of the efficacy and tolerability of ketoprofen in CAD patients in the postoperative period after cardiac surgery, depending on the comorbid status.

Methods. The study included 90 CAD patients in the early postoperative period. Cardiac surgery was performed according to the following indications: clinically significant coronary stenosis, valvular heart disease (stenosis and/or insufficiency of the aortic, mitral, tricuspid valves), aortic aneurysm. Postoperative analgesia was performed using ketoprofen 200 mg/day. The effectiveness of ketoprofen was evaluated by analyzing the intensity of postoperative pain syndrome. Ketoprofen tolerance was assessed by analyzing the incidence of acute renal injury, NSAID-associated dyspepsia, and hepatotoxic reactions in the postoperative period. The intensity of the pain syn-

drome was assessed using a digital rating scale. The Charlson index was used to quantify the comorbid status. Statistical analysis was performed using the Mann–Whitney test, Fisher's exact test, and Pearson's χ^2 test.

Results. Moderate comorbidity was significantly more common in patients under 60 years of age compared to patients over 60 years of age: 19 (73%) and 9 (14%) patients ($p < 0.001$), respectively. High comorbidity was noted in the older age group: 58 (90.6%) and 6 (23%) patients in the groups of 60 and over and under 60 years of age, respectively ($p < 0.001$). There were no significant differences in the intensity of the pain syndrome depending on the degree of comorbidity. There were also no significant differences in adverse effects during anesthesia with ketoprofen, depending on the degree of comorbidity and the number of drugs taken simultaneously.

Conclusion. Significant differences in the degree of comorbidity depending on the age group were revealed: moderate comorbidity was significantly more common in patients under the age of 60 years ($P < 0.001$), high comorbidity – in patients over 60 years of age ($P < 0.001$). There were no significant differences in the intensity of the pain syndrome and adverse effects during anesthesia with ketoprofen, depending on the degree of comorbidity.

Keywords: comorbidity, postoperative pain relief, ketoprofen, efficacy, tolerability, adverse effects

For citations: Morozova T.E., Shatskiy D.A., Andruschishina T.B., Lukina M.V., Fisenko V.P., Sychev D.A. Efficacy and tolerability of ketoprofen in patients with coronary artery disease in the postoperative period after cardiac surgery, depending on the comorbid status. *Farmateka*. 2022;29(3):50–57. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.3.50-57

Введение

Современные тенденции здравоохранения и концепция персонализированной медицины диктуют необходимость индивидуализированных подходов к диагностике и лечению различных заболеваний с учетом разнообразных факторов, оказывающих влияние на их течение.

Наличие коморбидной патологии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является одним из наиболее значимых факторов течения заболевания, в ряде случаев приводящим к ухудшению прогноза основного заболевания [1]. Так, наличие сахарного диабета (СД) у больных ИБС сопровождается повышением летальности в 2 раза, а при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у больных ИБС летальность может увеличиваться в 3 раза [2, 3]. Вынужденная полипрагмазия вследствие коморбидности, число лекарственных назначений при которой может достигать 10 и более, практически в 100% случаев приводит к появлению неблагоприятных побочных эффектов, что сопровождается повышением летальности [1, 4]. По данным зарубежных исследований, при наличии 6 сопутствующих заболеваний фармакотерапия включает 5 и более лекарственных препаратов у 45% пациентов, что существенно повышает риск межлекарственных взаимодействий и неблагоприятных побочных эффектов [5].

Больные ИБС, подвергающиеся кардиохирургическим операциям,

имеют ряд сопутствующих заболеваний: по данным отечественных регистров, более 80% страдают сопутствующей артериальной гипертензией (АГ), более 12% – ХОБЛ, более 10% имеют ряд эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, более 17% страдают СД 2 типа [6]. Известно, что наличие коморбидности помимо влияния на прогноз ИБС также может осложнять течение послеоперационного периода после кардиохирургических операций. Цирроз печени ассоциирован с более низкой 10-летней выживаемостью больных после кардиохирургических операций, а риск летальности в послеоперационном периоде у больных ожирением возрастает в 1,57 раза, при этом стоимость лечения таких пациентов в условиях кардиохирургического отделения на 17,2% выше, чем пациентов с индексом массы тела в пределах нормы [7, 8]. Кроме того, известно, что частота и тяжесть сопутствующих заболеваний может зависеть от гендерных факторов, что также необходимо учитывать при тактике ведения коморбидного пациента [9].

Выполнение кардиохирургических операций путем срединной стернотомии сопровождается наличием боли в области послеоперационной раны, которая сохраняется в течение полугода у 37% пациентов и у 17% спустя 2 года с момента операции, что может существенно затруднять период реабилитации и активизацию пациента [10].

При этом коморбидность также может оказывать влияние на интенсивность болевого синдрома. Так, наличие заболеваний печени, сердечно-сосудистых заболеваний связано с более высокой интенсивностью болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале у пациентов с остеоартрозом, а по другим данным, более чем у половины женщин, страдающих болью в спине, отмечается наличие двух и более сопутствующих заболеваний, при этом риск наличия боли в спине напрямую зависит от числа сопутствующих заболеваний [11, 12].

Цель данного исследования: оценка эффективности и переносимости кетопрофена у пациентов с ИБС в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств в зависимости от коморбидного статуса.

Методы

Исследование выполнялось на базе кардиохирургического отделения Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом (протокола № 17–19 от 11.12.2019). Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет, установленный диагноз ИБС, послеоперационный период после кардиохирургических операций (с применением стернотомного доступа: аорто/маммарокоронарное шунтирование, протезиро-

Таблица 1. Формы ИБС у включенных в исследование пациентов

Форма ИБС	Показатели
Стабильная стенокардия II–IV ФК, n (%)	46 (51,1)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	30 (33,3)
Нестабильная стенокардия, n (%)	11 (12,2)
Безболевая ишемия миокарда, n (%)	3 (3,33)

вание клапанов, комбинированные операции). Критерии не включения: декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, язвенная болезнь желудка в стадии обострения, выраженные нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), беременность, период лактации, постоянный прием анальгетиков, транквилизаторов и других психотропных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний (для исключения дополнительного влияния лекарственных препаратов, обладающих анальгетическим эффектом, на интенсивность болевого синдрома).

В исследование были включены 90 больных ИБС, отвечавших критериям включения/не включения: 76,7% мужчин и 23,3% женщин в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст – 63 ± 7 лет).

Формы ИБС у включенных в исследование больных представлены в табл. 1.

Кардиохирургические операции выполнялись по следующим показаниям: клинически значимые стенозы коронарного русла, клапанная болезнь сердца (стеноз и/или недостаточность аортального, митрального, трикуспидального клапанов), аневризма аорты.

Из кардиохирургических вмешательств выполнены: аорто- и маммаро-коронарное шунтирование у 64 (71,1%) пациентов, протезирование клапанов у 12 (13,3%), протезирование аорты у 2 (2,3%), комбинированные операции у 12 (13,3%) пациентов.

Послеоперационная анальгезия у пациентов кардиохирургического профиля проводилась в течение 5 дней с применением кетопрофена 100 мг внутримышечно 2 раза в сутки в соответствии с клиническими рекомендациями по послеоперационному обезболиванию после кардиохирургических операций [13].

Оценка эффективности послеоперационного обезбоживания кетопрофеном по интенсивности болевого синдрома

проводилась ежедневно с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) в баллах от 0 до 10 в течение 5 суток послеоперационного периода [13].

Оценка переносимости послеоперационного обезбоживания кетопрофеном проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями по рациональному применению нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в клинической практике на основе регистрации частоты неблагоприятных побочных эффектов [14].

Эпизоды острого почечного повреждения (ОПП) в послеоперационном периоде регистрировались в соответствии с международными критериями при увеличении уровня сывороточного креатинина в 1,5 раза от исходного в течение периода наблюдения или увеличении на 0,3 мг/дл за 48 часов [15]. Гепатотоксические реакции регистрировались при элевации уровня печеночных трансаминаз выше 2 верхних границ нормы [16]. Признаки НПВС-ассоциированной диспепсии определялись при выявлении более 15 баллов по данным русскоязычной версии опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) [17].

Для количественной оценки коморбидного статуса применялся индекс Чарльсон в виде суммы баллов с учетом тяжести, числа сопутствующих заболеваний и возраста пациента [18].

Анализ сопутствующей фармакотерапии проводился в виде количественной оценки одновременно принимаемых лекарственных препаратов в периоперационном периоде у больных ИБС после кардиохирургических вмешательств, а также с применением оценки числа одновременно принимаемых лекарственных препаратов в зависимости от степени коморбидности, согласно индексу Чарльсон.

Статистическую обработку проводили с применением программного обеспечения StatSoft Statistica 12. Данные представлены как среднее

значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) и медиана с интерквартильным размахом 25–75 квартиль ($Me [Q1; Q3]$). Критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова применяли для оценки нормальности распределения. Критерий Манна–Уитни для двух независимых групп применяли ввиду ненормальности распределения количественных данных. Точный критерий Фишера (в случае значений ожидаемого явления менее 5) и χ^2 -критерий Пирсона применяли для сравнения качественных частотных показателей. Статистическая значимость установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Анализ сопутствовавшей патологии у больных ИБС после кардиохирургических вмешательств, которым были проведены кардиохирургические операции, показал, что у 36 (38,8%) больных имела место хроническая сердечная недостаточность, у 32 (35,5%) АГ, у 25 (27,8%) ожирение 1–2-й ст., у 23 (25,5%) СД 2 типа, у 16 (14,4%) хронический гастрит и/или язвенная болезнь желудка, у 13 (14,4%) хроническая болезнь почек, у 13 (14,4%) фибрилляция предсердий, у 11 (12,2%) хронический бронхит и/или ХОБЛ, у 2 (4,44%) доброкачественная гиперплазия предстательной железы, у 2 (4,44%) желчнокаменная болезнь, у 2 (4,44%) мочекаменная болезнь, у 1 (1,11%) хронический гломерулонефрит, у 1 (1,11%) рак мочевого пузыря, у 1 (1,11%) рак предстательной железы.

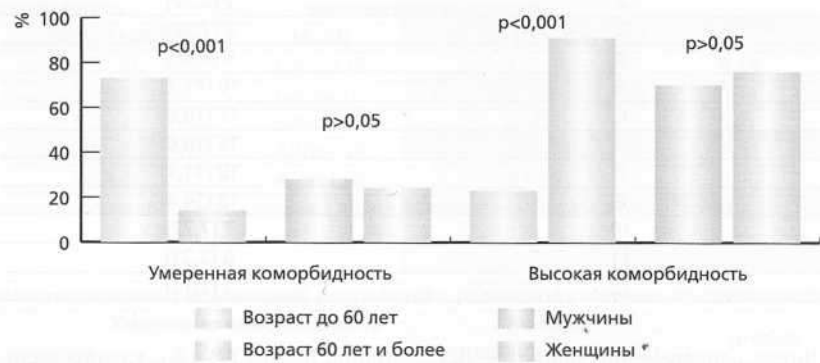
Анализ гендерных различий сопутствовавшей патологии не выявил достоверных различий частоты встречаемости сопутствовавшей патологии у мужчин и женщин ($p > 0,05$) (табл. 2).

Также был проведен анализ структуры коморбидности и частоты встречаемости сопутствовавших заболеваний у мужчин и женщин в возрастных группах до 60 лет и старше. Достоверных различий выявлено не было (табл. 3).

В соответствии с выявленными значениями индекса коморбидности Чарльсона выделены следующие подгруппы: низкой коморбидности (0–1 балл), умеренной коморбидности (2–3 балла), высокой коморбидности (4 и более баллов).

Все включенные в исследование пациенты имели высокую или умеренную коморбидность, кроме одного пациента с низкой коморбидностью, исключенного из данного анализа. Высокая коморбидность отмечена у 65 (72,3%) больных, умеренная у 24 (26,7%). Индекс коморбидности Чарлсона в исследуемой группе колебался от 2 до 8 баллов и в среднем составил $4,4 \pm 1,4$ балла. Достоверных различий степени коморбидности у мужчин и женщин выявлено не было. Анализ возрастных групп по степени коморбидности показал достоверно большую частоту умеренной коморбидности у пациентов в возрасте до 60 лет по сравнению с пациентами старше 60 лет: 19 (73%) и 9 (14%; $p < 0,001$), соответственно. А высокая коморбидность отмечалась достоверно чаще

Рис. Степень коморбидности (индекс Чарлсона) в зависимости от пола и от возраста



Примечание. Сравнительный анализ частот коморбидной патологии в зависимости от возрастной группы и пола проведен с помощью χ^2 -критерия и точного критерия Фишера.

в более старшей возрастной группе: более лет и до 60 лет соответственно 58 (90,6%) и 6 (23%) в группах 60 и ($p < 0,001$) (см. рисунок).

Таблица 2. Гендерные особенности коморбидности у больных ИБС с показаниями для кардиохирургического лечения

Сопутствующие заболевания	Всего (n=90)	Женщины (n=21)	Мужчины (n=69)	p
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	35 (38,9)	8 (38,1)	27 (39,1)	$p > 0,05$
АГ, n (%)	32 (35,6)	5 (23,8)	27 (39,1)	$p > 0,05$
Ожирение, n (%)	25 (27,8)	8 (38,1)	17 (24,6)	$p > 0,05$
СД (1 и 2-го типов), n (%)	23 (25,6)	6 (28,6)	17 (24,6)	$p > 0,05$
Хронический гастрит и/или язвенная болезнь желудка, n (%)	16 (17,8)	3 (14,3)	13 (18,8)	$p > 0,05$
Хроническая болезнь почек	13 (14,4)	1 (4,8)	12 (17,4)	$p > 0,05$
Всего, n (%)				
Мочекаменная болезнь, n (%)	4 (4,44)	0	4 (5,8)	
Хронический гломерулонефрит, n (%)	1 (1,11)	0	1 (1,4)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	13 (14,4)	1 (4,8)	12 (17,4)	$p > 0,05$
Хронический бронхит и/или ХОБЛ легких, n (%)	11 (12,2)	1 (4,8)	10 (14,4)	$p > 0,05$
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, n (%)	2 (2,22)	-	2 (2,9)	-
Желчнокаменная болезнь, n (%)	4 (4,44)	0	4 (5,8)	$p > 0,05$
Рак мочевого пузыря, n (%)	1 (1,11)	0	1 (1,4)	$p > 0,05$
Рак предстательной железы, n (%)	1 (1,11)	-	1 (1,4)	-

Примечание. Сравнительный анализ частот коморбидной патологии в зависимости от гендерной принадлежности проведен с помощью χ^2 -критерия и точного критерия Фишера.

Таблица 3. Структура сопутствующей патологии у больных ИБС с показаниями к кардиохирургическому лечению в возрастных группах до 60 лет и старше

Параметры	Показатели		P
	возраст до 60 лет (n=26)	возраст 60 и более лет (n=64)	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	10 (38,4)	25 (39)	$p > 0,05$
АГ, n (%)	10 (38,4)	22 (34,3)	$p > 0,05$
Ожирение, n (%)	7 (26,9)	18 (28,1)	$p > 0,05$
СД (1 и 2-го типов), n (%)	4 (15,4)	19 (29,7)	$p > 0,05$
Хронический гастрит и/или язвенная болезнь желудка, n (%)	5 (19,2)	11 (17,2)	$p > 0,05$
Хроническая болезнь почек	1 (3,8)	12 (18,8)	$p > 0,05$
Всего, n (%)			
Мочекаменная болезнь, n (%)	2 (7,7)	2 (3,1)	
Хронический гломерулонефрит, n (%)	1 (3,8)	0	
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (15,4)	9 (14)	$p > 0,05$
Хронический бронхит и/или ХОБЛ, n (%)	2 (7,7)	9 (14)	$p > 0,05$
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, n (%)	0	2 (3,1)	$p > 0,05$
Желчнокаменная болезнь, n (%)	0	4 (6,3)	$p > 0,05$
Рак мочевого пузыря, n (%)	0	1 (1,5)	$p > 0,05$
Рак предстательной железы, n (%)	0	1 (1,5)	$p > 0,05$

Примечание. Сравнительный анализ частот коморбидной патологии в зависимости от возрастной группы проведен с помощью χ^2 -критерия.

Таблица 4. Число лекарственных препаратов, принимаемых одновременно пациентами, перенесшими кардиохирургические вмешательства

Количество лекарственных средств	Число пациентов, n (%)
2	2 (2,22)
3	2 (2,22)
4	6 (6,66)
5	10 (11,1)
6	17 (18,8)
7	15 (16,6)
8	10 (11,1)
9	13 (14,4)
10	7 (7,77)
11	3 (3,33)
12	1 (1,11)

Число одновременно принимаемых лекарственных препаратов пациентами кардиохирургического профиля в периоперационном периоде и их зависимость от степени коморбидности представлены в табл. 4, 5. Среднее число одновременных медикаментозных назначений составило 7 (от 2 до 12) лекарственных препаратов. Среди лекарственных назначений в периоперационном периоде присутствовали следующие группы лекарственных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (30%), β_1 -адреноблокаторы (76,7%), антиагреганты (51,1%), антиаритмические препараты (7,7%), ингибиторы про-

тонной помпы (71,1%), калийсберегающие диуретики (41,1%), блокаторы рецепторов ангиотензина II (11,1%), пероральные гипогликемические препараты (18,9%), блокаторы кальциевых каналов (36,7%), статины (42,2%).

Анализ неблагоприятных побочных эффектов на фоне обезболивания кетопрофеном показал высокую распространенность диспепсии (по данным опросника GSRS) в послеоперационном периоде (85,4%). Также были зафиксированы эпизоды ОПП, гепатотоксических реакций, НПВС-ассоциированной диспепсии, тромбоцитопении и послеоперационных кровотечений. Два зарегистрированных

эпизода кровотечения являлись носовыми, самостоятельно купируемыми, не требующими специализированной медицинской помощи (табл. 6). Достоверных различий, выявленных неблагоприятных побочных эффектов на фоне обезболивания кетопрофеном в зависимости от степени коморбидности и числа одновременно принимаемых препаратов, выявлено не было (табл. 6).

Достоверных различий интенсивности болевого синдрома в зависимости от степени коморбидности также выявлено не было (табл. 7).

Обсуждение

Анализ коморбидной патологии продемонстрировал значительную распространенность различных сопутствующих заболеваний у больных ИБС с показаниями к кардиохирургическому лечению. Существенную долю коморбидности составляли заболевания, являвшиеся ведущим звеном метаболического синдрома: ожирение 1–2-й ст. и СД: 27,8 и 25,5%, при этом данные заболевания чаще встречались среди женщин. Однако установленный диагноз АГ чаще встречался среди мужчин, что

Таблица 5. Число лекарственных препаратов, принимаемых одновременно пациентами в зависимости от степени коморбидности

Число одновременно принимаемых лекарственных препаратов	Умеренная коморбидность (n=24)	Высокая коморбидность (n=65)	p-value
M±m	7,16±2,01	7,1±2,1	p>0,05
Менее 5 лекарственных препаратов (n=9), n (%)	2 (8,3)	7 (10,7)	p>0,05
5–6 лекарственных препаратов (n=27), n (%)	9 (37,5)	18 (27,7)	p>0,05
7 и более лекарственных препаратов (n=53), n (%)	14 (58,3)	39 (60)	p>0,05

Примечание. Сравнительный анализ количества одновременно принимаемых препаратов в зависимости от коморбидности проведен с помощью χ^2 -критерия и критерия Фишера.

Таблица 6. Частота неблагоприятных побочных эффектов на фоне анальгезии кетопрофеном у пациентов с различной степенью коморбидности

Неблагоприятные побочные эффекты	Степень коморбидности		p-value	Число одновременно принимаемых лекарственных препаратов			p-value
	умеренная коморбидность (n=24)	высокая коморбидность (n=65)		менее 5 лекарственных препаратов (n=9)	5–6 лекарственных препаратов (n=27)	7 и более лекарственных препаратов (n=53)	
ОПП, n (%)	3 (12,5)	4 (6,2)	p>0,05	1 (11,1)	1 (3,7)	5 (9,4)	p>0,05
НПВС-ассоциированная диспепсия, n (%)	21 (87,5)	55 (84,6)	p>0,05	8 (88,9)	24 (88,9)	44 (83)	p>0,05
Гепатотоксические реакции, n (%)	3 (12,5)	5 (7,69)	p>0,05	2 (2,22)	2 (7,4)	4 (7,54)	p>0,05
Тромбоцитопения, n (%)	1 (4,16)	0	p>0,05	0	1 (3,7)	0	p>0,05
Послеоперационные кровотечения, n (%)	1 (4,16)	1 (1,53)	p>0,05	0	1 (3,7)	1 (1,9)	p>0,05

Примечание. Сравнительный анализ частоты побочных реакций в зависимости от коморбидности и количества одновременно принимаемых препаратов проведен с помощью точного критерия Фишера и χ^2 -критерия.

Таблица 7. Интенсивность послеоперационного болевого синдрома по ЦРШ в зависимости от степени коморбидности согласно индексу Чарльсона

Сутки наблюдения	Интенсивность послеоперационного болевого синдрома по ЦРШ, баллы				p-value
	умеренная коморбидность		высокая коморбидность		
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	
1-е сутки	7,41±1,61	7 [7; 8]	6,67±2,19	7 [5; 8]	0,13
2-е сутки	7,16±1,99	7 [6; 8]	6,61±2,05	7 [5; 8]	0,18
3-и сутки	5,75±2,28	5 [5; 7]	5,69±2,00	6 [4; 7]	0,97
4-е сутки	4,75±2,00	5 [3; 6]	4,73±1,79	5 [4; 6]	0,80
5-е сутки	4,33±2,07	4 [3; 6]	4,29±1,65	4 [3; 5]	0,96

Примечание. Сравнительный анализ интенсивности послеоперационного болевого синдрома у пациентов с различной коморбидностью проведен с применением критерия Манна-Уитни.

Таблица 8. Частота развития послеоперационных осложнений у пациентов с различной степенью коморбидности

Послеоперационные осложнения	Умеренная коморбидность (n=24)	Высокая коморбидность (n=65)	p-value
Нарушения ритма, n (%)	1 (4,2)	4 (6,15)	p>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	0	1 (1,11)	p>0,05
Пневмония, n (%)	0	1 (1,11)	p>0,05

Примечание. Сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений в зависимости от коморбидности проведен с помощью точного критерия Фишера.

согласуется с эпидемиологическими данными в российской популяции [19].

Несмотря на отсутствие статистической значимости различий частоты встречаемости сопутствовавших заболеваний между исследованными возрастными группами, наличие хронической болезни почек чаще отмечалось в возрастной группе старше 60 лет, что также сопоставимо с данными российских исследований, по данным которых частота встречаемости этой патологии в этой возрастной группе может достигать 36% [20]. В целом в нашем исследовании выявлено достоверное увеличение степени коморбидности по индексу Чарльсон у лиц старшей возрастной группы, старше 60 лет, что также согласуется с данными других исследователей [21].

Наибольшее число (72,2%) больных получали от 5 до 9 лекарственных препаратов, что может существенно повышать риск межлекарственных взаимодействий и требует мониторинга безопасности периоперационной фармакотерапии. Однако проведенный анализ не выявил взаимосвязи числа одновременно принимаемых препаратов со степенью коморбидности и частотой неблагоприятных побочных эффектов на фоне обезболивания кетопрофеном. Несмотря на более высокую частоту приема 7 и более лекарственных препаратов в группе высокой коморбидности, в исследовании не было выявлено достоверных различий числа при-

нимаемых лекарственных препаратов в зависимости от степени коморбидности (табл. 5), что, вероятно, связано с небольшим объемом выборки в данном исследовании.

На текущий момент данные о взаимосвязи коморбидности и интенсивности болевого синдрома у пациентов различного профиля ограничены. В исследовании F. Wolfe et al. продемонстрировано, что наличие одного и более сопутствующего заболевания у пациентов ревматологического профиля с фибромиалгией ассоциировано с увеличением индекса распространенной боли в 1,8 раза [22]. А по данным исследования M. Ferguson et al. выявлено, что пациенты с высокой коморбидностью чаще предъявляли жалобы на хронический болевой синдром в зависимости от основного заболевания (отношение рисков [ОР]=1,08, 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,07–1,08; p<0,001) [23]. В другом исследовании, O. Melkevik et al., выявлена статистически значимая корреляция между выраженностью симптомов депрессии и числом участков локализации боли у пациентов с различным скелетно-мышечным болевым синдромом (r=0,24; p<0,001) [24]. По данным W. Athar et al., наличие obstructивного ночного апноэ служит фактором риска болевого синдрома умеренной и высокой степеней выраженности (ОР=1,09, 95% ДИ: 1,08–1,11; p<0,001) [25].

В нашем исследовании достоверных различий интенсивности послеоперационного болевого синдрома в зависимости от степени коморбидности по индексу Чарльсон выявлено не было. Вероятно, для выявления достоверных различий интенсивности болевого синдрома требуется проведение дальнейших более объемных исследований для детальной оценки болевого синдрома у пациентов с низкой и высокой коморбидностью.

В нашем исследовании не было выявлено эпизодов тромбозов глубоких вен, а также тромбозов легочной артерии, что согласуется с данными зарубежных систематических обзоров, по данным которых частота фатальных тромбозов после кардиохирургических операций не превышает 0,3%, что обусловлено активной тактикой периоперационной антикоагулянтной профилактики [26].

Заключение

Проведенный анализ показал значительную вариабельность коморбидной патологии у больных ИБС с показаниями к кардиохирургическому лечению, отражающую тяжесть ведения пациентов данной категории. Выявлены достоверные различия степени коморбидности в зависимости от возрастной группы: умеренная коморбидность достоверно чаще встречалась у пациентов до 60 лет (p<0,001), высокая коморбидность –

у больных старше 60 лет ($p < 0,001$). Анализ гендерных различий не выявил статистически значимых различий сопутствовавшей патологии у мужчин и женщин. В исследовании не выявлено различий эффективности и частоты неблагоприятных побочных эффектов кетопрофена у больных ИБС после кардиохирургических вмешательств с различной степенью коморбидности.

Таким образом, наличие множественной коморбидной патологии не оказывает негативного влияния на

выраженность послеоперационного болевого синдрома и не снижает эффективности анальгезии кетопрофеном, а также не повышает риска развития неблагоприятных побочных эффектов, что имеет большое значение для клинической практики.

В дальнейших исследованиях представляется актуальным применение более многочисленных выборок исследуемых пациентов, а также использование дополнительных индексов оценки коморбидного статуса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Oganov P.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5–56. [Oganov P.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2017;16(6):5–56. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332(7533):73–8. Doi: 10.1136/bmj.38678.389583.7C.
- Man S.F., Leipsic J.A., Man J.P., Sin D.D. Is atherosclerotic heart disease in COPD a distinct phenotype? *Chest*. 2011;140(3):569–71. Doi: 10.1378/chest.11-0928.
- Magro L., Moretti U., Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Exp Opin Drug Saf*. 2012;11(1):83–94. Doi: 10.1517/14740338.2012.63191.
- Payne R.A., Avery A.J., Duerden M., et al. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(5):575–81. Doi: 10.1007/s00228-013-1639-9.
- Барбараш О.Л., Семенов В.Ю., Самародская И.В. и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. Российский кардиологический журнал. 2017;(3):6–13. [Barbarash N.L., Semjonov V.Yu., Samarodskaya I.V., et al. Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass grafting: an experience of two surgery centers. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal=Rus J Cardiol. 2017;(3):6–13. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-6-13.
- Chou A.H., Chen T.H., Chen C.Y., et al. Long-Term Outcome of Cardiac Surgery in 1,040 Liver Cirrhosis Patient Nationwide Population-Based Cohort Study. *Circ J*. 2017;81(4):476–84. Doi: 10.1253/circj.CJ-16-0849.
- Ghanta R.K., LaPar D.J., Zhang Q., et al. Obesity Increases Risk-Adjusted Morbidity, Mortality, and Cost Following Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e003831. Doi: 10.1161/JAHA.116.003831.
- Rocca W.A., Boyd C.M., Grossardt B.R., et al. Prevalence of multimorbidity in a geographically defined American population: patterns by age, sex, and race/ethnicity. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(10):1336–49. Doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.010.
- Guimarães-Pereira L., Reis P., Abelha F., et al. Persistent postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis regarding incidence and pain intensity. *Pain*. 2017;158(10):1869–85. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000000997.
- van Dijk G.M., Veenhof C., Schellevis F., et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:95. Doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
- de Luca K.E., Parkinson L., Haldeman S., et al. The Relationship Between Spinal Pain and Comorbidity: A Cross-sectional Analysis of 579 Community-Dwelling, Older Australian Women. *J Manipul Physiol Ther*. 2017;40(7):459–66. Doi: 10.1016/j.jmpt.2017.06.004.
- Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019;(4):9–33. [Ovechkin A.M., Bayaliev A.Z., Ezhevskaya A.A., et al. Postoperative analgesia. Guidelines. Vestnik intensivnoi terapii im. A.I. Saltanova=Ann Critical Care. 2019;(4):9–33. (In Russ.)]. Doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
- Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical Guideline. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018;56:1–29. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephrol Clin Pract*. 2012;120(4):179–84. doi:10.1159/000339789.
- European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline Panel: Chair: Panel members; EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61. Doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- Kulich K.R., Madisch A., Pacini F., et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual. Life Outcomes*. 2008;31(6):12. Doi: 10.1186/1477-7525-6-12.
- Charlson M., Szatrowski T.P., Peterson J., Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245–51. Doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;4:414. [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., et al. Arterial

- hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014;13(4):4–14 (In Russ.]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
20. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89–115. [Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A., et al. National Guidelines. Chronic kidney disease: Basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nefrologiya=Nephrology*. 2012;16(1):89–115. (In Russ.]. Doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115.
21. van Oostrom S.H., Gijzen R., Stirbu I., et al. Time Trends in Prevalence of Chronic Diseases and Multimorbidity Not Only due to Aging: Data from General Practices and Health Surveys. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160264. Doi: 10.1371/journal.pone.0160264.
22. Wolfe F., Ablin J., Guymer E.K., et al. The Relation of Physical Comorbidity and Multimorbidity to Fibromyalgia, Widespread Pain, and Fibromyalgia-related Variables. *J Rheumatol*. 2020;47(4):624–31. Doi: 10.3899/jrheum.190149.
23. Ferguson M., Svendrovski A., Katz J. Association Between Multimorbid Disease Patterns and Pain Outcomes Among a Complex Chronic Care Population in Canada. *J Pain Res*. 2020;13:3045–57. Doi: 10.2147/JPR.S269648.
24. Melkevik O., Clausen T., Pedersen J., et al. Comorbid symptoms of depression and musculoskeletal pain and risk of long term sickness absence. *BMC Publ Health*. 2018;18(1):981. Doi: 10.1186/s12889-018-5740-y.
25. Athar W., Card M.E., Charokopos A., et al. Obstructive Sleep Apnea and Pain Intensity in Young Adults. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(10):1273–78. Doi: 10.1513/AnnalsATS.201910-7500C.
26. Ho K.M., Bham E., Pavey W. Incidence of Venous Thromboembolism and Benefits and Risks of Thromboprophylaxis After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(10):e002652. Doi: 10.1161/JAHA.115.002652. †

Поступила / Received: 01.03.2022

Принята в печать / Accepted: 28.03.2022

Автор для связи: Дмитрий Андреевич Шацкий, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; dmshatsk@gmail.com

Corresponding author: Dmitry A. Shatskiy, Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia; dmshatsk@gmail.com

ORCID:

Т.Е. Морозова (T.E. Morozova), <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>

Д.А. Шацкий (D.A. Shatskiy), <https://orcid.org/0000-0002-2068-2470>

Т.Б. Андрущишина (T.B. Andrushchyshina), <https://orcid.org/0000-0001-7940-4443>

М.В. Лукина (M.V. Lukina), <https://orcid.org/0000-0003-0032-2651>

В.П. Фисенко (V.P. Fisenko), <https://orcid.org/0000-0002-9080-5763>

Д.А. Сычев (D.A. Sychev), <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

© А.Н. Комаров, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.3.58-66>

Комплексный подход к коррекции болевого синдрома и нарушений функции поясничного отдела позвоночника у пациентов с хронической формой спондилоартроза в стадии обострения

А.Н. Комаров

Национальный центр развития технологий социальной поддержки и реабилитации «Доверие», Москва, Россия

An integrated approach to the correction of pain syndrome and lumbar spine dysfunction in patients with chronic spondylarthrosis in the exacerbation phase

A.N. Komarov

National Center for the Development of Technologies for Social Support and Rehabilitation «Doverie», Moscow, Russia

Обоснование. В современном обществе высоко ценятся качество жизни и высокая мобильность, позволяющие быть успешными в работе и личной жизни. Высокий темп жизнедеятельности и ударные осевые нагрузки, с одной стороны, стресс, гиподинамия и ожирение, с другой, привели к тому, что проблема дорсопатии и спондилоартроза стала эпидемией XXI в.

Методы. Было проведено клиническое исследование, включившее 45 взрослых пациентов с острым болевым синдромом, развившимся на фоне спондилоартроза, направленное на изучение эффективности и переносимости препарата АМБЕНЕ® БИО пациентами в системе комплексного лечения и реабилитации.

Результаты. При анализе эффективности комплексного курса медицинской реабилитации и лечения пациентов со спондилоартрозом различной локализации позвоночника в стадии обострения выявлено уверенное преимущество применения вместе с комплексной физической терапией препарата АМБЕНЕ® БИО в предложенной методике применения.

Заключение. Таким образом, в сравнительном пострегистрационном исследовании продемонстрировано значительное повышение эффективности лечения обострения спондилоартроза и реабилитации остаточных явлений различной локализации при применении препарата АМБЕНЕ® БИО по сравнению со стандартной терапией.

Ключевые слова: спондилоартроз, боль в нижней части спины, ограничение движения, депрессия, альтернативная терапия боли, медицинская и социальная реабилитация, внестационарная помощь, качество жизни

Для цитирования: Комаров А.Н. Комплексный подход к коррекции болевого синдрома и нарушений функции поясничного отдела позвоночника у пациентов с хронической формой спондилоартроза в стадии обострения. Фарматека. 2022;29(3):58–66. doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.58-66

Background. In modern society, the quality of life and high mobility have a high value, allowing to be successful in work and personal life. The high pace of life and shock axial loads, on the one hand, and stress, physical inactivity and obesity, on the other hand, have led to the fact that the problem of dorsopathy and spondylarthrosis has become an epidemic of the 21st century.

Methods. A clinical study included 45 adult patients with acute pain syndrome that developed against the background of spondylarthrosis. The study was aimed to the evaluation of the efficacy and tolerability of the drug AMBENE® BIO in the framework of the system of complex treatment and rehabilitation.

Results. When analyzing the effectiveness of a comprehensive course of medical rehabilitation and treatment of patients with spondylarthrosis of various localization of the spine in the exacerbation phase, a confident advantage of using AMBENE® BIO together with complex physical therapy in the proposed method of application was revealed.

Conclusion. Thus, in a post-registration comparative study, a significant increase in the effectiveness of the treatment of exacerbation of spondylarthrosis of various localization and the rehabilitation of residual effects with the use of the drug AMBENE® BIO compared with standard therapy was demonstrated.

Keywords: spondylarthrosis, low back pain, movement restriction, depression, alternative pain therapy, medical and social rehabilitation, outpatient care, quality of life

For citations: Komarov A.N. An integrated approach to the correction of pain syndrome and lumbar spine dysfunction in patients with chronic spondylarthrosis in the exacerbation phase. Farmateka. 2022;29(3):58–66. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.58-66

Введение

За способность прямохождения человечество расплачивается ускоренной изнашиваемостью позвоночно-двигательных единиц к среднему и пожилому возрасту, особенно шей-

ного и поясничного отделов. Высокая мобильность современного человека и избыточное питание наряду с низкой физической активностью и отсутствием регулярной тренировки мышечного корсета приводят к перегрузке сустав-

но-связочного аппарата позвоночника, воспалению и болевому синдрому в мелких межпозвонковых (фасеточных) суставах. Актуальность проблемы обусловлена и тем обстоятельством, что, как любой хронический болевой

синдром, боли в спине способствуют избыточной стимуляции симпатoadrenalовой системы, значимо повышающей риск кардиоваскулярных катастроф, и негативно влияют не только на качество жизни, но и на ее продолжительность. В современных исследованиях показано, что уменьшение продолжительности жизни пожилых людей зависит от наличия хронической боли в большей степени, чем от наличия или отсутствия жизнеугрожающих заболеваний [1].

Фасеточные суставы имеют сложную и обширную ноцицептивную и проприоцептивную иннервацию: каждый сустав иннервируется из 2–3 сегментов спинного мозга, что обеспечивает «перекрытие» зон распространения боли.

Выделено четыре механизма ирритации нервных окончаний в двигательном сегменте:

- 1) механический или дисфиксационный — за счет смещения тел позвонков и суставных отростков по отношению друг к другу;
- 2) компрессионный — экзостозами, при ущемлении капсулы сустава, менискоидов или свободных хрящевых сегментов в суставе;
- 3) дисгемический — за счет отека перипартикулярных тканей, нарушения микроциркуляции, венозного стока;
- 4) воспалительный — за счет асептического (реактивного) воспаления в тканях двигательного сегмента [2].

При хронических болях в спине, согласно результатам исследований, проводившихся с использованием диагностических блокад, поражение фасеточных суставов служит причиной болевого синдрома на поясничном уровне в 30–60% случаев, на шейном — в 49–60%, на грудном — в 42–48% случаев [3].

Болевые ощущения, возникающие при фасеточном синдроме, являются примером ноцицептивной боли, связанной с явлениями синовита, прямым механическим раздражением ноцицепторов суставной капсулы на фоне явлений нестабильности и мышечно-тонических нарушений. Наиболее часто спондилоартроз развивается в поясничном отделе позвоночника, преимущественно в пояснично-дви-

гательных сегментах L4-L5 и L5-S1, испытывающих наибольшие перегрузки. Максимальный риск травматизации фасеточных суставов возникает при резких скручивающих движениях в пояснице. Дополнительным фактором, способствующим развитию спондилоартроза, является слабость брюшной стенки, сопровождающаяся увеличением выраженности поясничного лордоза и компрессионной нагрузки на фасеточные суставы. Для фасеточного синдрома характерны рецидивирующее течение, постепенное развитие и медленный регресс каждого болевого эпизода, а также тенденция к удлинению и утяжелению каждого последующего обострения [4, 12, 14].

Основной терапией фасеточного синдрома в настоящее время является использование обезболивающих и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), при этом вопрос безопасности лечения имеет особую актуальность. Это обусловлено хроническим рецидивирующим характером болевого синдрома, требующим проведения повторных, зачастую длительных, курсов терапии. Однако без коррекции патогенетических и тканевых процессов эффект лечения, как правило, краткосрочный, что несет опасность развития болевого поведения и десоциализации.

Патогенетически обусловленный подход должен учитывать средовые, культуральные, профессиональные и персонифицированные клинические данные, но не перегружать тестами и исследованиями пациента и врача. Во-первых, пациенто-ориентированный комплекс лечения априори включает гигиену поведения и движения пациента, доносимую до него на первичном приеме через простое обсуждение причинно-связанных ситуаций. Во-вторых, формирование приверженности направленной регулярной общефизической подготовке для формирования хорошего мышечного корсета и снятия мышечной дистонии с мышц, удерживающих позвоночный столб. В-третьих, применение совместно с активными противоболевыми агентами (НПВС, местные анестетики, глюкокортикостероиды, интервенции) в

начале лечения, а затем последовательно самостоятельно трофологической, сосудистой и противовоспалительной медикаментозной поддержки реабилитационного процесса с максимально безопасным профилем для гомеостаза. Желательно, чтобы применяемый препарат имел несколько синергичных действий на звенья патогенеза и закрыл их [9, 14, 16, 19].

Участие суставного компонента в формировании боли в спине предполагает включение в терапию препаратов, оказывающих симптом-модифицирующий (хондропротективный) эффект: симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA — Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). Вне обострения рекомендуется монотерапия SYSADOA. При обострении процесса и выраженном болевом синдроме рекомендуется комбинирование SYSADOA с НПВС, анальгетическое действие которых развивается гораздо быстрее. Совместное применение позволяет снижать дозу НПВС и тем самым предотвращать ряд нежелательных побочных эффектов. Препараты группы SYSADOA — это биологически активные вещества, состоящие из компонентов хрящевой ткани, необходимых для построения и обновления суставного хряща.

Одним из таких препаратов является АМБЕНЕ® БИО. Это современный инъекционный хондропротектор последнего поколения, терапевтический эффект которого обусловлен синергией четырех компонентов в его составе. Помимо хондроитина сульфата в состав препарата входят пептиды, 15 аминокислот, микро- и макроэлементы. Благодаря аминокислотам, хондропептидам, а также микро- и макроэлементам в составе препарата хрящевая ткань помимо хондроитина сульфата получает дополнительный субстрат для синтеза новых компонентов, что необходимо для повышения эффективности терапии. Благодаря комплексному составу препарат оказывает патогенетическое действие на дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и спины и тем самым не только снимает основные симптомы (боль, нарушение функционирования), но и способствует снятию

воспаления, прекращению деградации хряща и восстановлению хрящевой ткани [11, 17, 21].

В производстве данного препарата используется современная технология биоэкстракции, которая позволяет получать препарат с определенным количеством действующего вещества (100 мг в 1 мл), полностью очищенный от примесей, с определенным размером пептидов и точным pH. Именно благодаря этой технологии препарат обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Назначение препарата доступно в удобной короткой схеме применения, позволяющей за короткий курс из 10 инъекций по 2 мл через день обеспечивать длительный анальгетический и хондропротективный эффекты до 6 месяцев [12, 21].

Методы

Проведено клиническое исследование, направленное на изучение эффективности и переносимости препарата АМБЕНЕ® БИО пациентами в системе комплексного лечения и реабилитации со спондилоартрозом различной локализации. В наблюдение были включены 45 взрослых пациентов с острым болевым синдромом, развившимся на фоне спондилоартроза, не требующего хирургического лечения.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациентов от 40 до 65 лет.
2. Хронический болевой синдром в спине в стадии обострения.
3. Установленный диагноз «спондилоартроз различной локализации позвоночника, хроническая форма, стадия обострения».
4. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) не менее 30 баллов.

Критерии невключения в исследование:

1. Систематическое применение НПВС менее чем за месяц до включения в программу.
2. Наличие органических заболеваний нервной системы, психических заболеваний.
3. Наличие травм позвоночника в анамнезе.
4. Соматические заболевания в стадии декомпенсации.
5. Секвестрированные грыжи и грыжи дисков более 8 мм.
6. Выраженная гипермобильность, спондилолистезы более 5 мм.
7. Наличие деструктивных изменений в телах позвонков.
8. Беременность или лактация.
9. Специфическая боль в пояснице (боль в связи с онкологическим заболеванием, инфекционная, травматическая, ревматологическая, висцеральная).
10. Наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Отбор пациентов в интервенционное сравнительное клиническое исследование производился в условиях амбулаторного центра медико-социальной реабилитации АНО «Доверие» с соблюдением всех требований GCP (good clinical practice) и согласно порядкам оказания медицинской помощи в Российской Федерации. Проводился полидисциплинарный осмотр пациента с формированием индивидуальной программы медицинской реабилитации и лечения. Диагностический план включал лабораторную, инструментальную и лучевую диагностику, осмотры профильными специалистами для исключения противопоказаний к методам медицинской реабилитации и медикаментозного лечения. Комплекс медицинской реабилитации в каждом конкретном случае обсуждался с пациентом и включал согласование smart-целей, применяемые

методы и профилактические мероприятия в постреабилитационный период. Применяемые методы реабилитации формировали преобладающую последовательность упражнений и использования преформированных факторов в определенный отрезок времени с главным критерием эффективности – снижением болевого синдрома, который неизбежно влияет на качество жизни. Выполнялись комплексы упражнений по методикам Транквилигати и PNF, стрейчинг, нейромышечный релиз и кинезиотейпирование. Из физиотерапевтических методов основными были магнитная и лазерная терапия, теплолечение, тэнс-терапия.

В данном исследовании пациенты были рандомизированы в две группы по варианту терапии: группа А и группа В:

Группа А (n=23): схема лечения, включившая помимо стандартной терапии инъекции АМБЕНЕ® БИО в количестве 10 инъекций, 1 инъекция 2 мл через день. Сопутствовавшая медикаментозная терапия включала мелоксикам 7,5 мг/сут 14 дней, при необходимости – миорелаксанты в дозах, рекомендованных в инструкции по применению препарата.

Группа В (n=22): схема лечения, включившая стандартную терапию, включившую мелоксикам 7,5 мг/сут. 14 дней, при необходимости – миорелаксанты в дозах, рекомендованных в инструкции по применению препарата. Немедикаментозная терапия могла включать физические упражнения или физиотерапию.

Распределение пациентов по группам проводилось в соотношении 50/50 в порядке естественного включения в исследование (табл. 1, 2).

Статистически значимых различий между группами по демографическим показателям не обнаружено (критерий Манна–Уитни; p>0,05).

Таблица 1. Состав групп (на этапе скрининга)

Пол	Группа А	Группа В	Точный тест Фишера (p)
Мужчины	16	10	0,136
Женщины	7	12	

Таблица 2. Сравнение групп по возрасту (на этапе скрининга)

Параметр	Группа	N	M (среднее)	Me (медиана)	SD	Q25	Q75	Критерий Манна–Уитни (p)	t-критерий Уэлча (p)
Возраст, лет	А	23	52,78	54	8	47,5	59	0,48	-0,60 (0,55)
	В	22	54,32	55,5	9,17	48,25	62		

Важными критериями отбора пациентов для наблюдения и возможности рандомизации были соответствие критериям включения и готовность сотрудничать с докторами в течение месяца. Пациентам поясняли варианты реабилитации и лечения. Все данные о включенных пациентах вносились в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК). ИРК были обезличены для сохранения конфиденциальности пациентов. Данные, внесенные в ИРК, были использованы для статистической обработки результатов программы. До включения в исследование все пациенты были в полном объеме проинформированы об условиях участия в исследовании и подписали форму информированного согласия.

На начальном этапе лечения и далее трижды в течение наблюдения наряду с общеклиническим обследованием проводились специальные методы тестирования и объективизации, что позволяло оценивать эффективность терапии:

- Оценка интенсивности боли по шкале ВАШ.
- Оценка по шкале общего клинического впечатления (CGI).
- Оценка симптоматики по Освертовскому опроснику нарушения жизнедеятельности при боли в спине.
- Оценка первого приема препаратов в соответствующих группах.
- Оценка появления побочных эффектов.

По результатам первого клинического осмотра и специальных тестов группы сравнения были сравнимы по клиническим симптомам и значимо не различались по скрининговым тестам (табл. 3, 4).

Нужно отметить, что болевой синдром, нарушение трудоспособности, снижение настроения и как следствие — качества жизни заставили этих паци-

ентов срочно обратиться к врачу, и ситуация требовала быстрого и полного лечения. Начало физической и электротерапии было начато непосредственно после принятия решения полидисциплинарного консилиума и сочеталось с первым внутримышечным ведением препарата АМБЕНЕ® БИО рандомизированным пациентам группы А. Инъекции проводились в процедурном кабинете АНО «Доверие» или в амбулаторных условиях процедурной медицинской сестрой. Важно отметить, что форма парентерального введения однократно в сутки и малый объем ампулы приветствовались пациентами и повышали приверженность терапии. Кроме удобства необходимо отметить декларируемую и доказанную во многих клинических исследованиях безопасность в отношении слизистой оболочки желудка и системы кровотока пациентов. При анализе эффективности комплексного курса медицинской реабилитации и лечения пациентов со спондилоартрозом различной локализации позвоночника в стадии обострения было выявлено уверенное преимущество применения вместе с комплексной физической терапией препарата АМБЕНЕ® БИО в предложенной методике применения. Это представлено в статистическом отчете по объективным критериям эффективности. Крайне интересен был эффект «первой дозы» применения препарата в начале лечения. Этот эффект не являлся изначально исследуемым, не оценивался объективной шкалой и не вошел в статистическую обработку. Однако при катанамнестическом обследовании и общении 85% пациентов отметили этот эффект и оценили его как положительный.

Описание этого дополнительно-го влияния можно сформулировать в клиническом примере пациента 36 лет с обострением спондилоартроза,

страдавшего на момент рандомизации более 2 месяцев с ВАШ 7–8 баллов. Болевой синдром преследовал пациента в течение всего дня, значимо снижал его работоспособность, приводил к быстрой утомляемости и раздражительности. Был нарушен дневной сон, и не было возможности вести привычный образ жизни. Пациент эпизодически принимал большую дозу НПВС с явным краткосрочным эффектом и быстрым эффектом отдачи с возвращением болевого синдрома, синдрома хронической усталости и раздражительности. Пациент был рандомизирован случайным образом в группу А и начал получать комплексную медицинскую реабилитацию и профильное лечение. После первой инъекции АМБЕНЕ® БИО в течение 3 часов пациент ощутил явное уменьшение болевого синдрома в виде разблокирования надплечья и шейного отдела позвоночника, появилось вращение в шее. Однако это было не самым важным ощущением, более заметным было явное улучшение настроения сразу после инъекции, сохранение благодушия в течение суток и чувство полноценного отдыха после ночного сна. Подобные ощущения отмечались на протяжении 3–4 первых инъекций с сохраняющимся, но не таким ярким последствием в продолжение курса. При появлении этой симптоматики мы проявили настороженность к ситуации, однако не обнаружили признаков аллергических реакций, токсических явлений и психотропного синергизма. Мы расценили этот показатель как дополнительный положительный эффект, требующий обоснования и последующего изучения. Пациенты же, напротив, восприняли эффект «первой дозы» как благо и повысили приверженность терапии, что достоверно показано в статистическом отчете наблюдения.

Таблица 3. Интенсивность боли во всей выборке пациентов (n=45) по шкале ВАШ в начале исследования

Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Q25	Q75	SD	CV	SE
62,22	60	40	90	50	70	12,96	20,8	1,93
Сравнение показателя между группами, Тест Манна–Уитни, p								0,237

Таблица 4. Распределение пациентов по интенсивности боли по шкале ВАШ в начале исследования

Параметры	Нет боли	Слабая	Умеренная	Сильная
ВАШ, баллы	(0–4)	(5–44)	(45–74)	(75–100)
Пациенты, n (%)	0	4 (9)	32 (71)	9 (20)

Рис. 1. Диаграмма изменения значения показателя ВАШ в группах пациентов по визитам (приведено значение p-value парного теста Уилкоксона)

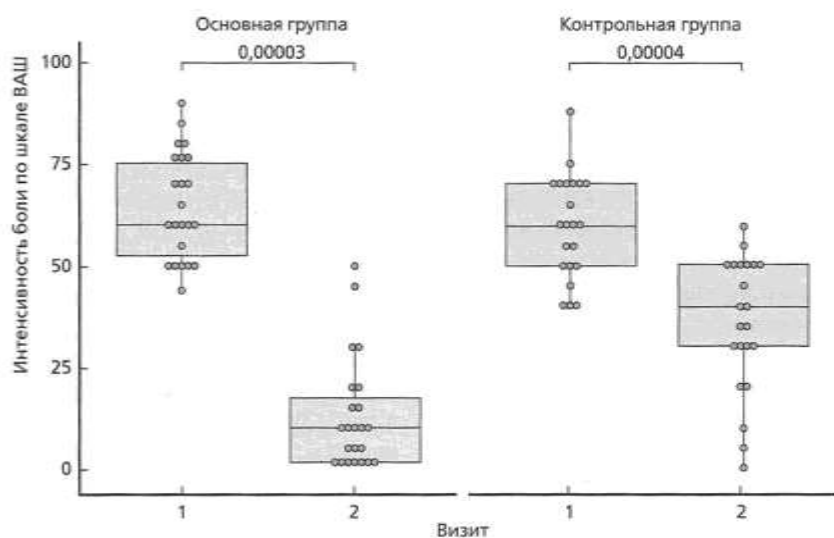
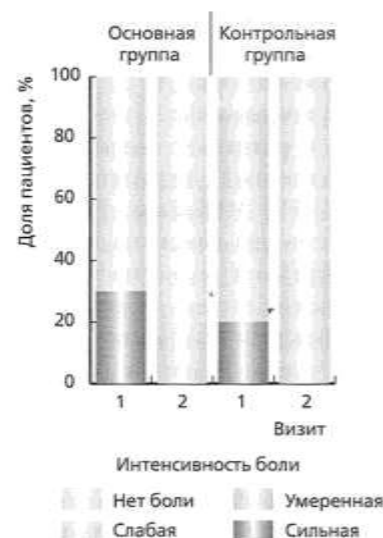


Рис. 2. Диаграмма распределения пациентов по сгруппированным значениям ВАШ



Результаты

В рамках объективного обследования пациентов в обеих группах сравнения эффективные цели были достигнуты практически в полном объеме. У всех пациентов снизился болевой синдром, появилась возможность работать и организовывать личную жизнь. Тяжелых побочных эффектов за период наблюдения выявлено не было. Незначительные отклонения здоровья в виде диспепсии, головокружения, кровоточивости, отечности фиксировались как побочные эффекты в группе В, вероятнее всего, связанные с классическими проявлениями побочных эффектов, присущими НПВС, особенно для пациентов, имеющих сердечно-сосудистую коморбидность. Команда, работавшая с пациентами, не имела информации о применении препарата тем или иным пациентом, отмечала более быстрое нарастание лечебного эффекта и достижение smart-целей пациентами в группе А. Также участники команды отмечали более высокий уровень настроения и как следствие — мотива-

ции в группе А. В целом, по данным объективного контроля, были получены следующие показатели эффективности и коррелирующие зависимости (табл. 5, рис. 1, 2).

По результатам анализа показана лучшая эффективность лечения и реабилитации в группе А по сравнению с контрольной группой. Было отмечено, что в обеих группах пациентов наблюдается клинически и статистически значимое снижение значений показателя ВАШ между визитами ($p < 0,0001$). В среднем в основной группе снижение значений ВАШ составило 82% (52 пункта шкалы), в контрольной группе — 41% (24 пункта шкалы). Как мы видим, практически на 50% больше пациентов максимально быстро достигли подпорогового уровня болевого синдрома и получили спокойствие вегетативной реактивности в группе А. Этот показатель соотносится с гипотезой «первой дозы», что требует изучения и поиска управляющих процессов. В основной группе показатель улучшился у 95,7%, в контрольной — у 50% пациентов.

Таким образом, эффективность лечения в виде снижения баллов ВАШ в основной группе была статистически значимо выше, чем в контрольной.

Не менее важным тестом является оценка изменения симптоматики по Освестровскому опроснику нарушения жизнедеятельности при боли в спине. Этот интегративный показатель, включающий практически все аспекты жизни пациента, позволяет в динамике подоменно оценивать влияние комплекса лечения на факторы качества жизни (табл. 6, 7, рис. 3) [5, 6].

В результате анализа показателей теста отмечено, что в обеих группах пациентов наблюдается статистически значимое снижение значений показателя между визитами ($p < 0,0001$). Это показательно в части комплексного подхода к реабилитации; применение многофакторного, полидисциплинарного воздействия позволяет исключить изолированное недостаточное и отрицательное продвижение вследствие человеческого или гомеостатического фактора.

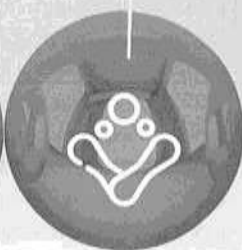
Таблица 5. Описательная статистика параметра ВАШ

Группа	Визит	Число пациентов	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Q25	Q75	SD	CV	SE
А	1	23	64,65	60	44	90	52,5	75	12,98	20,08	2,71
	2	23	12,74	10	0	50	1,5	17,5	14,18	111,35	2,96
В	1	22	59,68	60	40	88	50	70	12,74	21,34	2,72
	2	22	35,68	37,5	0	60	30	50	16,64	46,63	3,55

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

АМБЕНЕ® БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



КОРОТКИЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ 6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²



ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)¹



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА²



**СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ
для комплексного действия –**
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА²



ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО
ВЕСА (300-600 ДА)²

Препарат АМБЕНЕ®БИО, ЛП-004183, дата регистрационного удостоверения 19.08.2020.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ®БИО. Для способа применения: по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций по 1 инъекции через день в течение 20 дней.

2. Данилов А.Б., Лила А.М., Феклисов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). РМЖ. 2021;7:74-78.

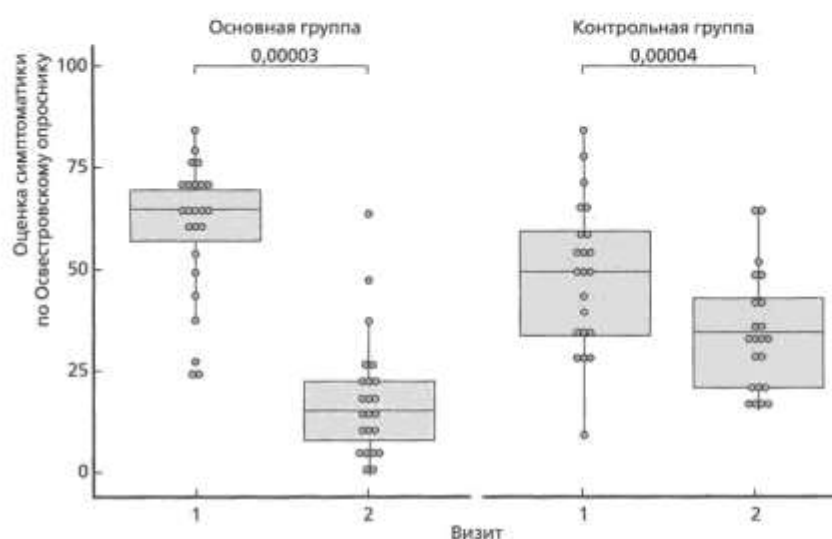
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ПРОМОМЕД

ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
тел: +7 (495) 640-25-28 www.promo-med.ru

РЕКЛАМА

Рис. 3. Диаграмма изменения значений оценки по Освестровскому опроснику по визитам (приведено значение p-value парного теста Вилкоксона)



В среднем в основной группе снижение оценки состояния по Освестровскому опроснику составило 69% (41,6 балла), в контрольной группе – 24% (14,3 балла), что показывает более высокую эффективность снижения баллов по тесту-опроснику в основной группе, чем в контрольной. Если углубиться в доменную оценку, мы сможем увидеть важнейшие положительные явления в социально значимых

разделах, таких как самообслуживание, общественная и сексуальная жизнь.

Отдельно необходимо отметить объективное впечатление врача и субъективное ощущение пациентов по эффективности лечения и реабилитации пациентов с хронической формой остеоартроза в стадии обострения. Он крайне показателен в части параллельного применения НПВС как повышающего фактора для побочных эффек-

тов и отношения пациентов к процессу лечения.

Индекс эффективности в группе А показал приоритетность комплексного подхода к реабилитации пациентов с применением внутримышечного введения препарата АМБЕНЕ® БИО по предложенной методике интегрированного в индивидуальную программу реабилитации.

Терапевтический эффект статистически значимо различался между группами. В основной группе терапевтический эффект был более выраженным: значительное улучшение у 74%, умеренное улучшение у 22%, чем в контрольной: значительное улучшение у 18%, умеренное улучшение у 27% (табл. 8, рис. 4).

Контроль со стороны мультидисциплинарной команды состояния пациента в процессе реабилитации позволил на самом раннем этапе заметить побочные эффекты и их корректировать. Показательно, что в группе А на фоне более ранней отмены НПВС вследствие отсутствия потребности отмечалось минимальное появление сопутствовавших, связанных с лечением, состояний и все пациенты закончили лечение с положительным результатом (табл. 9, рис. 5).

Побочные эффекты наблюдались в основной группе у одного пациента

Таблица 6. Оценка состояния по Освестровскому опроснику во всей выборке пациентов в начале исследования

Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Q25	Q75	SD	CV	SE
54,93	60	10	84	40	70	18,3	33,3	2,72
Сравнение показателя между группами, Тест Краскела–Уоллиса, p								0,033

Таблица 7. Описательная статистика Освестровского опросника

Группа	Визит	Число пациентов	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Q25	Q75	SD	CV	SE
A	1	23	60,39	65	24	84	57	70	17,11	28,33	3,57
	2	23	18,83	16	0	64	8,5	23,5	15,14	80,44	3,16
B	1	22	49,23	50	10	84	34,5	59,5	18,06	36,69	3,85
	2	22	34,91	35	16	66	21,5	43,25	14,56	41,7	3,1

Таблица 8. Распределение пациентов по группам в соответствии с терапевтическим эффектом

Группа	Терапевтический эффект	n (%)
A	Отмечено значительное улучшение, ремиссия почти всех симптомов	17 (74)
	Умеренное улучшение, частичная ремиссия симптомов	5 (22)
	Минимальное, незначительное улучшение, которое не меняет состояния больного	1 (4)
	Без эффекта или ухудшение	0
B	Отмечено значительное улучшение, ремиссия почти всех симптомов	4 (18)
	Умеренное улучшение, частичная ремиссия симптомов	6 (27)
	Минимальное, незначительное улучшение, которое не меняет состояния больного	8 (36)
	Без эффекта или ухудшение	4 (18)
Анализ межгрупповых различий, Точный тест Фишера, p		0,0002

(тошнота), в контрольной группе – у трех пациентов (у 1 тошнота, боль в желудке; у 2 тошнота, головокружение; у 3 боль в желудке, диарея).

Обсуждение

Обе группы комплексной реабилитации и терапевтической поддержки на момент включения в исследование не различались по оцениваемым параметрам и были сбалансированны.

Высокий запрос на быстрый и полный эффект от реабилитации, получаемый вследствие комплексного подхода к лечению, подкреплялся субъективным эффектом «первой дозы» в группе А, требовавшим дополнительного изучения и объективизации. Этот показатель может добавить положительный критерий к профилактике «болевого» поведения и психосоматических осложнений.

По первичному показателю эффективности (изменению ВАШ между первым визитом и окончанием исследования) в основной группе (группа А) показатель продемонстрировал значительно более выраженную динамику: улучшился у 95,7%, в то время как в контрольной (группа В) – у 50% пациентов. Эффективность снижения ВАШ в основной группе была статистически значимо выше, чем в контрольной.

Оценка динамики значений по Освестровскому опроснику является основным валидированным инструментом для оценки нарушений жизнедеятельности пациентов с болями в нижней части спины и включает определение следующих параметров: интенсивность боли, самообслуживание, поднимание предметов, сидение, стояние, сон и другие аспекты жизни.

В среднем в основной группе улучшение оценки состояния по Освестровскому опроснику состави-

ло 69% (41,6 балла), в контрольной – 24% (14,3 балла), что доказывает, что эффективность нормализации функционального состояния суставов позвоночника в основной группе была статистически значимо выше, чем в контрольной. Таким образом, включение 10 инъекций препарата АМБЕНЕ® БИО в состав курса комплексной реабилитации и медикаментозной терапии позволяет пациентам значительно быстрее возвращаться к полноценной активной жизни.

Оценка эффективности терапии на основании общего клинического впечатления врача по опроснику CGI в основной группе (группа А) показала улучшение на 59% (2,7 балла), в контрольной группе (группа В) – 20% (0,86 балла). В частности, в основной группе снижения тяжести расстройств удалось добиться 100% пациентов, в контрольной – 63,6%. По динамике тяжести состояния в основной группе по итогам исследования терапевтический эффект более выражен (значительное улучшение у 74%, умеренное улучшение у 22%), чем в контрольной (значительное улучшение у 18%, умеренное улучшение у 27%).

Кроме того, включение 10 инъекций препарата АМБЕНЕ® БИО в комплексное лечение спондилоартроза позволило добиться значительного сокращения курса приема НПВС. Препараты группы НПВС служат основной причиной развития побочных эффектов, влияющих на приверженность пациентов терапии и опосредованно – на долгосрочный прогноз развития основного заболевания. В среднем потребность в НПВС на втором визите в контрольной группе оказалась в 2 раза выше (в среднем 7 дней приема НПВС), чем в основной (в среднем 15 дней приема

Рис. 4. Диаграмма сравнения распределения пациентов по терапевтическому эффекту между группами на втором визите



Рис. 5. Диаграмма сравнения распределения пациентов по побочным эффектам между группами на втором визите

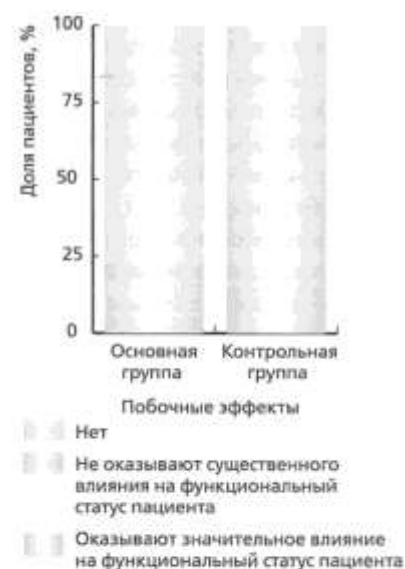


Таблица 9. Распределение пациентов по группам в соответствии с побочными эффектами

Группа	Побочные эффекты	n (%)
Основная группа	Нет	18 (78,3)
	Не оказывают существенного влияния на функциональный статус пациента	4 (17,4)
	Оказывают значительное влияние на функциональный статус пациента	1 (4,3)
	Превалируют над терапевтическим эффектом	0
Контрольная группа	Нет	12 (54,5)
	Не оказывают существенного влияния на функциональный статус пациента	7 (31,8)
	Оказывают значительное влияние на функциональный статус пациента	3 (13,6)
	Превалируют над терапевтическим эффектом	0
Анализ межгрупповых различий, Точный тест Фишера, p		0,253

НПВС). Следствием того, что в группе А число дней приема НПВС было значительно меньше: побочные эффекты наблюдались в основной группе только у 1 пациента (тошнота), в контрольной — у 3 (у 1 тошнота, боль в желудке; у 2 тошнота, головокружение; у 3 боль в желудке, диарея). Инъекционный способ введения препарата АМБЕНЕ® БИО позволяет полностью

исключить нежелательное воздействие на желудочно-кишечный тракт.

Заключение

Таким образом, в сравнительном пострегистрационном исследовании продемонстрировано значительное повышение эффективности лечения обострения спондилоартроза и реабилитации остаточных явлений

различной локализации при применении препарата АМБЕНЕ® БИО по сравнению со стандартной терапией.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brevik H., Collett B., Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333. Doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
2. Луцк А.А. Патогенез клинических проявлений спондилоартроза. *Международный неврологический журнал*. 2009;3(25):130–35. [Lutsk A.A. Pathogenesis of clinical manifestations of spondylarthrosis. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2009;3(25):130–35. (In Russ.).]
3. Brummett C.M., Cohen S.P. Facet joint pain in Benzon: *Raj's Practical Management of pain*. 4th ed. Mosby, 2008.
4. Cohen S.P., Raia S.N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet joint pain). *Anesthesiol*. 2007;106(3):591–614. Doi: 10.1097/00000542-200703000-00024.
5. Fairbank J.C., Couper J., Davies J.B., O'Brien J.P. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiother*. 1980;66(8):271–73.
6. Fairbank J.C., Pynsent P.B. The Oswestry Disability Index. *Spine*. 2000;25(22):2940–52.
7. Цивьян Я.Л. Хирургия позвоночника. 1993. *Визуан Ya.L. Spine surgery*. 1993.
8. Теремшонов А. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника. Лекции. 2003. [Teremshonok A. Degenerative-dystrophic diseases of the spine. Lectures. 2003. (In Russ.).]
9. Рамешвили Т.Е., Труфанов Г.Е., Гайдар Б.В., Парфенов В.Е. Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника. 2011. [Rameshvili T.E., Trufanov G.E., Gaidar B.V., Parfenov V.E. Degenerative-dystrophic lesions of the spine. 2011. (In Russ.).]
10. Продан А.И. Поясничные спондилоартроз. Харьков, 1992. 96 с. [Prodan A.I. Lumbar spondylarthrosis. Kharkov, 1992. 96 p. (In Russ.).]
11. Орлов Ю.А., Косинов А.Е., Тач А.И. Болевой синдром при стенозе поясничного отдела позвоночного канала. *Вопросы нейрохирургии*. 1987;2:60–Э.
12. Жарков П.Л., Жарков А.П., Бубновский С.М. Поясничные боли. М., 2001.
13. Алгуибаев Р.А., Каманин И.И. Современная концепция клинико-лучевой диагностики дистрофической патологии позвоночника. *Вертеброневрология*. 1998;1:10–3.
14. Шатрова В.П. Лечение и реабилитация больных с травмами и заболеваниями позвоночника. Дисс. докт. мед. наук. М., 2012. [Shatrova V.P. Treatment and rehabilitation of patients with injuries and diseases of the spine: Diss. Doct. Of Med. Sciences. M., 2012. (In Russ.).]
15. Шатрова В.П., Аганесов А.Г., Жарова Т.А. Комплексный подход к лечению болевого синдрома у больных с травмами и заболеваниями позвоночника. Паллиативная помощь и реабилитация. 2011;1:1–5. [Shatrova V.P., Aganesov A.G., Zharova T.A. An integrated approach to the treatment of pain in patients with injuries and diseases of the spine. *Palliativnaya pomoshch' i rehabilitatsiya*. 2011;1:1–5. (In Russ.).]
16. Шатрова В.П., Аганесов А.Г. Принципы реабилитации больных с травмами и заболеваниями позвоночника. *Московский хирургический журнал*. 2011;3:25–31. [Shatrova V.P., Aganesov A.G. Principles of rehabilitation of patients with injuries and diseases of the spine. *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal*. 2011;3:25–31. (In Russ.).]
17. Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Ларионов С.Н. и др. Опыт лечения больных с грыжами межпозвоночных дисков на поминном уровне. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013;5(93):91–4. [Sorokovikov V.A., Koshkareva Z.V., Larionov S.N. et al. Experience in the treatment of patients with herniated intervertebral discs at the lumbar level. *Byulleten' VSNt SO RAMN*. 2013;5(93):91–4. (In Russ.).]
18. Шатрова В.П., Аганесов А.Г., Жарова Т.А. Восстановительное лечение после реконструктивных операций на позвоночнике. Паллиативная помощь и реабилитация. 2011;2:23–7. [Shatrova V.P., Aganesov A.G., Zharova T.A. Restorative treatment after reconstructive operations on the spine. *Palliativnaya pomoshch' i rehabilitatsiya*. 2011;2:23–7. (In Russ.).]
19. Mannion A., Denzler R., Dvorak J. A randomised controlled trial of post operative rehabilitation after surgical decompression of the lumbar spine. *Eur Spine J*. 2007;16:1101–107. Doi: 10.1007/s00586-007-0399-6.
20. Can A., Gunendi Z., Suleyman Can S. The effects of early aerobic exercise after single-level lumbar microdiscectomy: a prospective, controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010;46:489–96.
21. Данилов А.В., Зоткин Е.Г. Медицинский дуэт: остеоартрит и остеохондроз – консенсус невролога и ревматолога. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(5). [Danilov A.V., Zotkin E.G. Medical duo: osteoarthritis and osteochondrosis – the consensus of a neurologist and a rheumatologist. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(5). (In Russ.).]

Поступила / Received: 03.03.2022

Принята в печать / Accepted: 25.03.2022

Автор для связи: Александр Николаевич Комаров, к.м.н., руководитель Национального центра развития технологий социальной поддержки и реабилитации «Доверие», член ССР, член ESPRM, Москва, Россия; prof_komarov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5373-4006>, SPIN-код: 2367-9035, AuthorID: 701939

Corresponding author: Aleksandr N. Komarov, Cand. Sci. (Med.), Head of the National Center for the Development of Social Support and Rehabilitation Technologies «Doverie», Member of the Russian Society of Physical Medicine and Rehabilitation, ESPRM Member, Moscow, Russia; prof_komarov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5373-4006>, SPIN: 2367-9035, AuthorID: 701939

© Е.В. Понежевская, Е.А. Петрова, М.А. Савина, Е.А. Кольцова, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.3.67-71>

Факторы риска развития апатии после церебрального инсульта с учетом коморбидной психопатологии

Е.В. Понежевская¹, Е.А. Петрова¹, М.А. Савина², Е.А. Кольцова¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Risk factors for the development of apathy after cerebral stroke taking into account comorbid psychopathology

E.V. Ponevezhskaya¹, E.A. Petrova¹, M.A. Savina², E.A. Koltsova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Актуальность. Апатия (Ап) – широко распространенное состояние при многих неврологических патологиях, является частым осложнением инсульта.

Цель исследования: изучение факторов риска постинсультной Ап с учетом ее коморбидности и влияния на процесс восстановления нарушенных неврологических функций.

Методы. В исследование были включены 207 пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом, средний возраст больных составил 66±12 лет. Проводилась оценка неврологического дефицита, выраженности инвалидизации; диагностика Ап в соответствии с критериями Starkstein, диагностика депрессии (Д) и астении (Аст) в первые сутки инсульта, через 14, 28 суток, 3, 6 месяцев и 1 год после инсульта.

Результаты. Частота Ап составила 23% (47 человек). С применением дименсионального подхода выделены клинические группы в зависимости от коморбидности Ап с Аст и Д и выявлено, что они не идентичны по демографическим характеристикам, анамнестическим данным, характеристикам очага поражения мозга, особенностям поведения пациента в постинсультном периоде. Показано отрицательное влияние Ап на выраженность неврологического дефицита, инвалидизации и когнитивной дисфункции по MMSE.

Заключение. Полученные данные о гетерогенности клинических групп, выявленное отрицательное влияние Ап на степень неврологического дефицита и инвалидизации говорят о необходимости диагностики и коррекции этого состояния в комплексе реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: инсульт, постинсультные психические расстройства, апатия

Для цитирования: Понежевская Е.В., Петрова Е.А., Савина М.А., Кольцова Е.А. Факторы риска развития апатии после церебрального инсульта с учетом коморбидной психопатологии. Фарматека. 2022;29(3):67–71. doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.67-71

Background. Apathy is a common condition in many neurological pathologies and is a common complication of stroke.

Objective. Evaluation of the risk factors for post-stroke apathy taking into account its comorbidity and influence on the process of restoring impaired neurological functions.

Methods. The study included 207 patients with new onset ischemic stroke; the mean age of the patients was 66±12 years. The assessment of neurological deficit, the severity of disability, the diagnosis of apathy in accordance with the Starkstein criteria, the diagnosis of depression and asthenia on the first day of a stroke, 14, 28 days, 3, 6 months and 1 year after a stroke were carried out.

Results. The frequency of apathy was 23% (47 patients). Using a dimensional approach, clinical groups depending on the comorbidity of apathy with asthenia and depression were identified, and it was found that they are not identical in terms of demographic characteristics, anamnestic data, characteristics of the brain lesion focus, and behavioral patterns of the patient in the post-stroke period. The negative effect of apathy on the severity of neurological deficit, disability and cognitive dysfunction according to MMSE was shown.

Conclusion. The data obtained on the heterogeneity of clinical groups, the revealed negative effect of apathy on the degree of neurological deficit and disability indicate the need for diagnosis and correction of this condition in the complex of rehabilitation measures.

Keywords: stroke, post-stroke mental disorders, apathy

For citations: Ponevezhskaya E.V., Petrova E.A., Savina M.A., Koltsova E.A. Risk factors for the development of apathy after cerebral stroke taking into account comorbid psychopathology. Farmateka. 2022;29(3):67–71. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.67-71

Введение

Апатия (Ап) – широко распространенное состояние при многих неврологических патологиях, она является частым осложнением инсульта, которое

снижает эффективность реабилитации [1–3], отрицательно влияет на качество жизни и бытовую адаптацию пациентов [4, 5], утяжеляет уход за ними [6, 7].

Согласно работам Роберта Марина, основным симптомом Ап является потеря мотивации, при этом мотивация им определяется как «направление, интенсивность и настойчивость

целенаправленного поведения» [8, 9]. В последние годы синдром Ап служит объектом возросшего внимания и изучения клиницистов и ученых, работающих с нейропсихиатрической популяцией пациентов [10]. При этом Ап остается значительно менее изученной, чем другие постинсультные расстройства [6, 7, 11, 12].

Согласно ряду литературных данных, выявляется взаимосвязь Ап после инсульта с рядом факторов: старший возраст [13–15], локализация очага поражения в определенных областях головного мозга [16], худшее восстановление навыков самообслуживания после инсульта [6, 17], наличие депрессии (Д) [7, 13, 18], когнитивное снижение [1, 7, 18], коморбидность с соматическими заболеваниями [1]. Изучается наличие взаимосвязи апатии с характеристиками нарушения мозгового кровообращения. В основном не получено данных о связи Ап с объемом поражения при нейровизуализации и тяжестью инсульта [6, 19, 14], касаемо ассоциации Ап с типом инсульта не выявлено однозначной взаимосвязи [6, 14].

Цель исследования: изучить факторы риска постинсультной Ап с учетом ее коморбидности и ее влияние на процесс восстановления нарушенных неврологических функций.

Методы

Работа проводилась на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ совместно с врачом – психиатром Научного центра психического здоровья. В исследование были включены пациенты, поступавшие на лечение в нейрореанимационное и неврологическое отделения ГКБ № 31, впоследствии наблюдаемые амбулаторно.

Работа проведена как проспективное наблюдение за когортой больных в течение года.

В исследование были включены 207 пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом. Из них 117 (56%) мужчин и 90 (44 %) женщин в возрасте от 36 до 90 лет. Средний возраст больных составил 66 ± 12 лет. Критерии исключе-

ния: летальный исход в остром периоде инсульта, угрожающая жизни соматическая патология, невозможность связаться с родственниками пациентов с тяжелыми речевыми нарушениями.

Для оценки тяжести и динамики неврологического дефицита применялась шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Оценка проводилась в первые сутки инсульта, через 14, 28 суток, 3, 6 месяцев и 1 год после инсульта. Степень инвалидизации оценивалась с помощью шкалы Рэнкина в первые сутки инсульта, через 14, 28 суток, 3, 6 месяцев и 1 год после инсульта.

Диагностика синдрома Ап проведена в соответствии с критериями Marin и Starkstein (2000) начиная со 2-й недели заболевания: оценивали наличие симптомов, относящихся к следующим доменам: поведенческий, когнитивный, домен эмоций. При выявлении нарушений в двух или трех доменах диагностировался синдром Ап; пациент попадал в группу пациентов с Ап вне зависимости от срока ее диагностики.

Депрессивные расстройства диагностировали с применением критериев DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) по рубрикам «большой депрессивный эпизод» (более 5 признаков, обозначенных в DSM-IV), «малый депрессивный эпизод» (от 3 до 5 признаков DSM-IV). Для оценки выраженности когнитивных нарушений использованы следующие инструменты: тест MMSE, 8-цветовой тест Струпа и тест лабиринтов Векслера. С целью выявления астении (Аст) применялось структурированное клиническое интервью (выявлялись симптомы гиперестезии, ухудшения самочувствия при изменении погодных условий, утомляемости, наличия общей слабости) и Шкала оценки Аст, которая применялась только в отношении пациентов без когнитивных нарушений и речевых расстройств.

Обработка полученных данных проводилась с помощью методов математической статистики, с применением методов описательной статистики и анализа достоверности различий между группами по непараметрическому критерию Краскела–Уоллиса, непараметрическому критерию U Манна–Уитни; анализ достоверности различий между группами по качественному признаку проводился с использованием непараметрического χ^2 -критерия.

Результаты

Постинсультная Ап выявлена у 47 (23%) человек. Данная частота несколько ниже, чем средняя, приводимая в систематических обзорах, посвященных Ап после инсульта (32–36%) [6].

Руководствуясь тем, что Ап, Д и Аст проявляются поведенческой пассивностью и частой их коморбидностью, мы выделили клинические группы (табл. 1) с применением дименсионального подхода, учитывавшего наличие коморбидной психопатологии.

В работе проводили сравнение всех групп пациентов между собой и попарное сравнение каждой группы с определенной психопатологией с группой контроля.

При сравнении групп выявлены следующие особенности: при сравнении по среднему возрасту показано, что между группами есть значимые различия по критерию Краскела–Уоллиса (табл. 2) – пациенты групп с Ап и Аст и группы с сочетанной психопатологией старше пациентов из других групп.

Далее группы сравнивались попарно по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Выявлено, что пациенты группы со смешанной психопатологией значимо старше пациентов группы, в которой Ап сочеталась с Д ($U_{\text{эмп}}=60,50$; $p=0,03$), и контрольной группы ($U_{\text{эмп}}=559$; $p=0,01$). Кроме того, видно, что они на уровне тенден-

Таблица 1. Распределение пациентов по группам

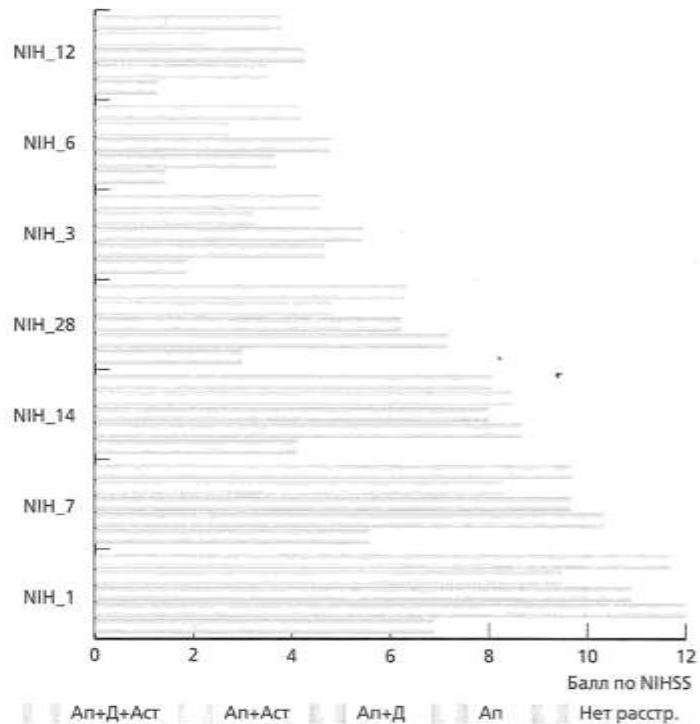
Группы пациентов	Показатели
Изолированная Ап, n (%)	6 (2,9)
Ап+Д, n (%)	9 (4,3)
Ап+Аст, n (%)	6 (2,9)
Ап+Д+Аст, n (%)	26 (12,6)
Контрольная группа (пациенты без симптомов Ап (либо с симптомами одного домена) в отсутствие Д и Аст, n (%)	65 (31,4)

ции старше пациентов группы пациентов с изолированной Ап ($U_{эмп}=53,00$; $p=0,24$). Также пациенты группы, в которой Ап сочеталась с Аст, находились на уровне тенденции к более старшему возрасту по сравнению с пациентами группы с изолированной Ап ($U_{эмп}=12,50$; $p=0,42$) и пациентами, у которых Ап сочеталась с Д ($U_{эмп}=25,5$; $p=0,14$), и контрольной группы ($U_{эмп}=112,5$; $p=0,09$). Соответственно, пациенты, у которых Ап сочетался с Аст и Д, а также просто с Аст, старше пациентов других групп (табл. 2). Наши результаты соответствуют литературным данным, согласно которым старший возраст – это фактор риска и постинсультной Д, и Аст. В данной работе больные группы с изолированной Ап старше пациентов группы контроля в среднем на 1,51 года, однако эта разница не является статистически значимой ($U_{эмп}=188,50$; $p=0,90$). Обращает на себя внимание, что коморбидные пациенты старше пациентов без Ап в среднем более чем на 5 лет. В большинстве ранее проведенных исследований пациенты с Ап были старше пациентов без апатии на 2–4 года [20–25].

При сравнении групп по полу попарно отмечены значимые различия группы с сочетанной психопатологией и контрольной группы, в группе с сочетанной психопатологией выявлено значимое преобладание женщин, в контрольной группе значимо больше мужчин и меньше женщин ($\chi^2=4,226$; $p=0,043$). При сравнении других групп значимых различий не выявлено. Наши результаты соответствуют литературным данным, в которых преимущественно не выявлено ассоциации Ап с полом [7, 14, 18]. Тот факт, что в группе со смешанной психопатологией женщин больше, чем мужчин, характерен для постинсультной Д (М.А. Савина, 2006).

В зависимости от характеристик очага поражения выявлены следующие различия между группами: у пациентов с изолированной Ап очаг локализовался в левом полушарии ($\chi^2=6,292$;

Рис. 1. Средний балл по NIHSS у пациентов разных групп на 1-е, 7-е, 14-е, 28-е сутки, через 3, 6, 12 месяцев



Примечание. Апатия (Ап), наличие депрессии (Д), астения (Аст).

$p=0,043$), в височных и лобных областях ($\chi^2=4,064$; $p=0,044$ для лобных очагов, $\chi^2=7,312$; $p=0,007$ для височных) значимо чаще, чем в контрольной группе. У этих пациентов очаг был чаще среднего размера ($\chi^2=12,978$; $p=0,002$), в отличие от пациентов группы без психопатологических расстройств. У пациентов группы с Ап и Д очаг был чаще среднего размера ($\chi^2=7,235$; $p=0,027$), чем в группе контроля. У пациентов с одновременным наличием всех трех синдромов очаг чаще локализовался в левом полушарии ($\chi^2=6,802$; $p=0,033$), у них чаще встречаются очаги в височной доле ($\chi^2=5,591$; $p=0,018$), чаще отмечался лейкоареоз ($\chi^2=4,052$; $p=0,044$), очаг был чаще среднего размера, чем в группе контроля ($\chi^2=9,191$; $p=0,01$). Наши результаты согласуются с литературными данными, согласно которым пациенты с инсультом в левом полушарии более предрасположены к разви-

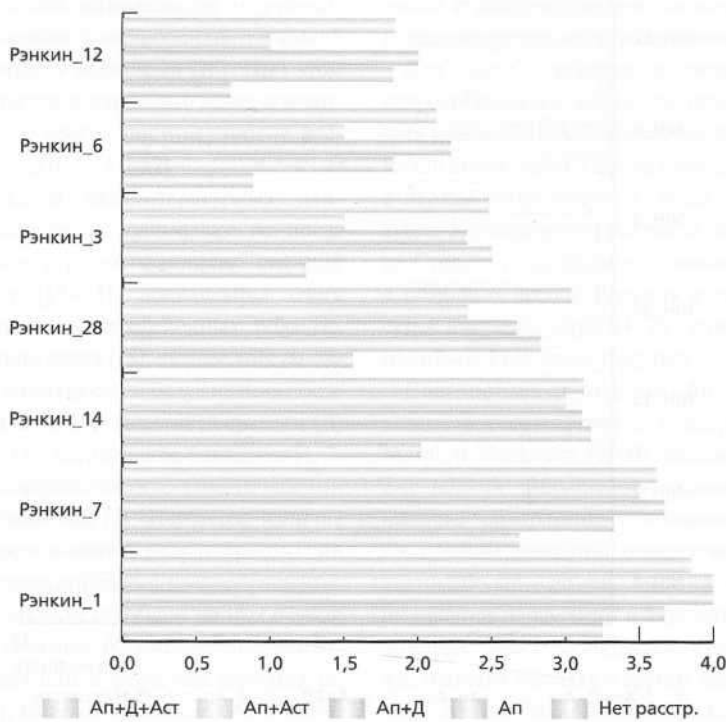
тию постинсультной Д [26, 27] и рядом данных об ассоциации Ап с очагами в левом полушарии [22, 28].

При оценке тяжести инсульта и степени выраженности инвалидизации показано, что для всех групп пациентов с психопатологией характерны более высокая исходная степень тяжести инсульта и большая выраженность инвалидизации по сравнению с таковой у пациентов контрольной группы. При динамическом наблюдении различия сохранялись (рис. 1, 2). Среди ранее проведенных исследований в работе W.K. Tang et al. [29] также выявлена взаимосвязь Ап с тяжестью инсульта; в исследовании L. Chen et al. [17] показана ассоциация наличия Ап с уровнем NIHSS на момент начала исследования. В ряде исследований Ап после инсульта отрицательно влияла на восстановление, уменьшала их функциональную независимость [1, 2, 17, 22, 29].

Таблица 2. Распределение пациентов по полу и возрасту в зависимости от наличия или отсутствия психопатологии

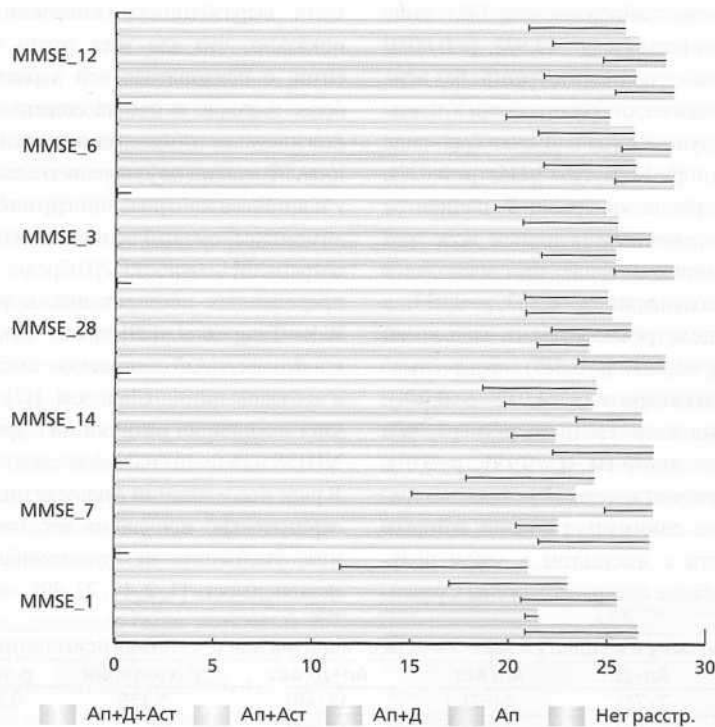
Параметры	Нет расстр.		Ап		Ап+Д		Ап+Аст		Ап+Д+Аст		χ^2 -критерий	p-value
Пол:	М, n (%)	45 (69)	4 (67)	7 (78)	4 (67)	12 (46)	5,159	0,271				
	Ж, n (%)	20 (31)	2 (33)	2 (22)	2 (33)	14 (54)						
Краскел	μ	Σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ		
Возраст, лет	64,3	11,9	65,9	11,7	60	15,3	71,8	9,83	71,08	9,90	9,657	0,05 (*)

Рис. 2. Средний балл по шкале Рэнкина у пациентов разных подгрупп на 1-е сутки, 7-е, 14-е сутки, 21-й день, через 3, 6, 12 месяцев



Примечание. Апатия (Ап), наличие депрессии (Д), астения (Аст).

Рис. 3. Средний балл по MMSE у пациентов разных групп на 1-е, 7-е, 14-е сутки, 21-й день, через 3, 6, 12 месяцев



Примечание. Апатия (Ап), наличие депрессии (Д), астения (Аст).

Также у пациентов с психопатологией, кроме группы с сочетанием Ап и Д, отмечались когнитивное снижение в предынсультном периоде и более низкий балл MMSE в отдельные сроки (рис. 3) по сравнению с группой контроля. По 8-цветовому тесту Струпа и тесту лабиринтов Векслера значимых различий не выявлено.

При анализе групп выявлены и другие различия. Изолированная Ап часто была ассоциирована с нерегулярным приемом лекарственных средств ($\chi^2=10,119$; $p=0,38$). У пациентов с сочетанием Ап и Д чаще выявлялись психические заболевания в наследственном анамнезе ($\chi^2=8,751$; $p=0,003$), алкоголизм ($\chi^2=5,111$; $p=0,024$), явления утомляемости ($\chi^2=9,022$; $p=0,003$) и слабодушия ($\chi^2=6,962$; $p=0,008$) до инсульта, чем в контрольной группе. Пациенты группы с сочетанной психопатологией наиболее часто сообщали о Д в предынсультном периоде ($\chi^2=6,618$; $p=0,01$). Эти пациенты чаще, чем пациенты других групп, принимали лекарственные препараты ($\chi^2=4,136$; $p=0,042$).

Заключение

Таким образом, в данном исследовании для решения задачи диагностики постинсультной Ап применялась новая методология «дименсионального» разграничения пациентов в зависимости от наличия Ап, Д и Аст. При этом получены данные о гетерогенности клинических групп по демографическим характеристикам, анамнестическим данным, характеристикам очага поражения мозга, особенностям поведения пациента в постинсультном периоде. Эти данные говорят: дименсиональный подход может быть полезным как в дальнейших исследованиях, так и в клинической практике.

Полученные данные о распространенности Ап после инсульта, выявленное ее отрицательное влияние на степень неврологического дефицита и инвалидизации говорят о необходимости диагностики и коррекции этого состояния в комплексе реабилитационных мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mayo N.E., Fellows L.K., Scott S.C., et al. A longitudinal view of apathy and its impact after stroke. *Stroke*. 2009;40(10):3299–307. Doi: 10.1161/STROKEAHA.109.554410.
- Hama S., Yamashita H., Shigenobu M., et al. Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *Eur Arch Psych Clin Neuros*. 2007;257(3):149–52. Doi: 10.1007/s00406-006-0698-7.
- Аведисова А.С., Гект А.Б., Захарова К.В. и др. Апатия в структуре психических и неврологических расстройств позднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(6):77–85. [Avedisova A.S., Gekht A.B., Zakharova K.V. et al. Apathy in the structure of mental and neurological disorders of late age. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(6):77–85. (In Russ.)].
- Husain M., Roser J.P. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(8):470–84. Doi: 10.1038/s41583-018-0029-9.
- Савина М.А. Депрессии в постинсультном периоде: факторы риска и подходы к терапии. *Ремедиум Приволжье*. 2019;8(176). Savina M.A. Depression in the post-stroke period: risk factors and approaches to therapy. *Remedium Privolzh'e*. 2019;8(176). (In Russ.)].
- van Dalen J.W., Moll van Charante E.P., Nederkoorn P.J., et al. Poststroke apathy. *Stroke*. 2013;44(3):951–60. Doi: 10.1161/STROKEAHA.112.674614.
- Caeiro L., Ferro J.M., Costa J. Apathy secondary to stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(1):23–39. Doi: 10.1159/000346076.
- Marin R.S., Wilkosz P.A. Disorders of diminished motivation. *J Head Trauma Rehabil*. 2005;20(4):377–88. Doi: 10.1097/00001199-200507000-00009.
- Marin R.S. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psych*. 1990;147:22–30. Doi: 10.1176/ajp.147.1.22.
- van Reekum R., Stuss D.T., Ostrander L. Apathy: why care? *J Neuropsych Clin Neurosci*. 2005;17(1):7–19. Doi: 10.1176/jnp.17.1.7.
- Петрова Е.А., Поневежская Е.В., Савина М.А., Кольцова Е.А. Постинсультная апатия. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):33–7. [Petrova E.A., Ponevezhskaya E.V., Savina M.A., Koltsova E.A. Post-stroke apathy. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):33–7. (In Russ.)].
- Савина М.А. Постинсультные поведенческие нарушения: клинико-статистические, клинические, клинико-патогенетические, прогностические аспекты. *Дисс. докт. мед. наук. М., 2016.* [Savina M.A. Post-stroke mental disorders: clinical-statistical, clinical, clinical-pathogenetic, prognostic aspects. *Diss. Doct. of Med Sciences. M., 2016.* (In Russ.)].
- Кутлубаев М.А., Ахмадиева Л.Р. Постинсультная апатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112:99–102. [Kutlubayev M.A., Akhmedeeva L.R. Post-stroke apathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112:99–102. (In Russ.)].
- Douven E., Staals J., Frieze W.M., et al. Imaging markers associated with the development of post-stroke depression and apathy: Results of the Cognition and Affect after Stroke - a Prospective Evaluation of Risks study. *Eur Stroke J*. 2020;5(1):78–84. Doi: 10.1177/2396987319883445.
- Петрова Е.А., Поневежская Е.В., Савина М.А. Структура и факторы риска постинсультной апатии. *Фарматека*. 2021;28(3):101–5. [Petrova E.A., Ponevezhskaya E.V., Savina M.A. Structure and risk factors for post-stroke apathy. *Farmateka*. 2021;28(3):101–5. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/pharmateka.2021.3.101-105.
- Douven E., Köhler S., Rodriguez M.M.F. et al. Imaging Markers of Post-Stroke Depression and Apathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2017;27(3):202–19. Doi: 10.1007/s11065-017-9356-2.
- Chen L., Xiong S., Liu Y., et al. C-Reactive Protein Can Be an Early Predictor of Poststroke Apathy in Acute Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(7):1861–69. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.021.
- Carnes-Vendrell A., Deus J., Molina-Seguin J., et al. Depression and Apathy After Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Prevalence, Evolution and Predictors. *Sci Rep*. 2019;9(1):16248. Doi: 10.1038/s41598-019-52721-5.
- Yang S.R., Shang X.Y., Tao J., et al. Voxel-based analysis of fractional anisotropy in post-stroke apathy. *PLoS One*. 2015;10(1):e116168. Doi: 10.1371/journal.pone.0116168.
- Starkstein S.E., Fedoroff J.P., Price T.R., et al. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke*. 1993;24(11):1625–30. Doi: 10.1161/01.str.24.11.1625.
- Brodaty H., Sachdev P.S., Withall A., et al. Frequency and clinical, neuropsychological and neuroimaging correlates of apathy following stroke – the Sydney Stroke Study. *Psychol Med*. 2005;35(12):1707–16. Doi: 10.1017/S0033291705006173.
- Santa N., Sugimori H., Kusuda K., et al. Apathy and functional recovery following first-ever stroke. *Int J Rehabil Res*. 2008;31(4):321–26. Doi: 10.1097/MRR.0b013e3282fc0f0e.
- Sagen U., Vik T.G., Moum T. et al. Screening for anxiety and depression after stroke: comparison of the hospital anxiety and depression scale and the Montgomery and Asberg depression rating scale. *J Psychosom Res*. 2009;67(4):325–32. Doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.03.007.
- Петрова Е.А., Поневежская Е.В., Савина М.А., Скворцова В.И. Клинические особенности постинсультной апатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спец. выпуск)*. 2012;112(12):15–1920. [Petrova E.A., Ponevezhskaya E.V., Savina M.A., Skvortsova V.I. Clinical features of post-stroke apathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (Special issue)*. 2012;112(12):15–1920. (In Russ.)].
- Tang W.K., Wong L.K., Mok V.C., et al. Apathy after stroke: potential risk factors and magnetic resonance imaging markers. *Hong Kong Med J*. 2018;24(Suppl. 3):18–20.
- Савина М.А. Постинсультные депрессии. *Дисс. канд. мед. наук. М., 2006.* [Savina M.A. Post-stroke depression. *Diss. Cand. of Med. Sciences. M., 2006.* (In Russ.)].
- Петрова Е.А. Аффективные расстройства у больных церебральным инсультом. *Дисс. докт. мед. наук. М., 2013.* [Petrova E.A. Affective disorders in patients with cerebral stroke. *Diss. Doct. of Med. Sciences. M., 2013.* (In Russ.)].
- Onoda K., Kuroda Y., Yamamoto Y., et al. Post-stroke apathy and hypoperfusion in basal ganglia: SPECT study. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(1):6–11. Doi: 10.1159/000319771.
- Tang W.K., Chen Y.K., Liang H.J., et al. Location of infarcts and apathy in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(6):566–71. Doi: 10.1159/000351152.

Поступила / Received: 18.01.2022

Принята в печать / Accepted: 25.02.2022

Автор для связи: **Елизавета Алексеевна Петрова**, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; 6332011@mail.ru

Corresponding author: **Elizaveta A. Petrova**, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; 6332011@mail.ru

ORCID:

Кольцова Е.А. (E.A. Koltsova), <https://orcid.org/0000-0001-6459-2656>

Савина М.А. (M.A. Savina), <https://orcid.org/0000-0002-0086-5704>

© Д.И. Трухан, Д.С. Иванова, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.3.72-82>

Лекарственная безопасность в реальной клинической практике: акцент на протекторную терапию

Д.И. Трухан, Д.С. Иванова
 Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Drug safety in real clinical practice: focus on protective therapy

D.I. Trukhan, D.S. Ivanova
 Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Лекарственная безопасность является одним из приоритетных направлений современной медицины и фармации – прежде всего в аспекте рациональной фармакотерапии. Фармакологическая «коррекция» побочных эффектов – защитная или протекторная терапия – позволяет нивелировать возможные побочные эффекты лекарственной терапии.

В последние годы одним из наиболее востребованных лекарственных препаратов, используемых в рамках протекторной терапии, является ребамипид – универсальный гастро- и энтеропротектор. В 2021 г. ребамипид включен в ряд клинических рекомендаций и согласительных документов. Рассмотрены основные положения, касающиеся применения ребамипида. Наличие в арсенале практического врача препарата ребамипид не только позволяет проводить эффективную протекторную терапию при поражении желудочно-кишечного тракта, индуцированного нестероидными противовоспалительными препаратами, и полноценную патогенетическую терапию кислотозависимых заболеваний, но и существенно расширяет спектр его применения в реальной клинической практике: у коморбидных/мультиморбидных пациентов, в т.ч. с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в аспекте лекарственной безопасности сопутствующей фармакотерапии.

Ключевые слова: лекарственная безопасность, протекторная терапия, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, гастропротектор, энтеропротектор, ребамипид, сердечно-сосудистые заболевания, ацетилсалициловая кислота, антитромботическая терапия, нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Трухан Д.И., Иванова Д.С. Лекарственная безопасность в реальной клинической практике: акцент на протекторную терапию. Фарматека. 2022;29(3):72–82. doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.72-82

Drug safety is one of the priority areas of modern medicine and pharmacy, primarily in the aspect of rational pharmacotherapy. Pharmacological correction of side effects – protective therapy – allows to alleviate the possible side effects of drug therapy. In recent years, rebamipide, a universal gastro- and enteroprotector, is one of the most popular drugs used in the framework of protective therapy. In 2021, rebamipide is included in a number of clinical guidelines and consensus documents. The main provisions concerning the use of rebamipide are discussed. The availability of rebamipide in the arsenal of a practical physician not only provides effective protective therapy for lesions of the gastrointestinal tract induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs, and pathogenetic therapy for acid-dependent diseases, but also significantly expands the range of its use in real clinical practice: in comorbid/multimorbid patients, including those with cardiovascular diseases, in terms of drug safety of concomitant pharmacotherapy.

Keywords: drug safety, protective therapy, increased epithelial permeability syndrome, gastroprotector, enteroprotector, rebamipide, cardiovascular disease, acetylsalicylic acid, antithrombotic therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs

For citations: Trukhan D.I., Ivanova D.S. Drug safety in real clinical practice: focus on protective therapy. Farmateka. 2022;29(3):72–82. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.72-82

Актуальность

Лекарственная безопасность – одно из приоритетных направлений современной медицины и фармации, прежде всего в аспекте рациональной фармакотерапии. Активный сбор информации о побочных реакциях лекарственных препаратов и разработка программ по мониторингу безопасности лекарственных средств инициированы талидомидовой трагедией в 1960-х гг. Несмотря на международную программу мониторинга лекарств, существующую

под эгидой ВОЗ, начало XXI в. ознаменовалось двумя крупными «провалами» лекарственных препаратов: рофеноксиса и церивастатина. И это далеко не единственные негативные примеры последних десятилетий, что в итоге привело к отзыву ряда препаратов с фармацевтического рынка или ограничениям их применения [1, 2].

В идеале каждый лекарственный препарат должен быть не только высокоэффективным, но и безвредным,

способствовать выздоровлению или предупреждать развитие болезней, улучшать качество жизни пациентов и увеличивать ее продолжительность. К сожалению, далеко не все лекарства полностью удовлетворяют этим требованиям, что в значительной степени связано с их возможными побочными эффектами. В реальной клинической практике определенный лекарственный препарат принимают пациенты, имеющие коморбидные/мультиморбидные заболевания, подразумеваю-

щие применение других лекарственных препаратов. Возраст пациентов, взаимодействие лекарств между собой или с пищевыми продуктами – факторы, способные существенно изменить переносимость лекарственного препарата и обусловливать проявление его побочных эффектов.

В ряде случаев на помощь приходит фармакологическая «коррекция» побочных эффектов – защитная или протекторная терапия, позволяющая нивелировать возможные побочные эффекты лекарственной терапии.

Возможности применения ребамипида

Одним из наиболее востребованных лекарственных препаратов, используемых в рамках протекторной терапии, в последние годы является ребамипид. По запросу «ребамипид» в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU на 15.02.2022 найдено 397 публикаций, из них 73 датированы 2021 г.

Ребамипид – производное от хинолинона, был разработан японской фирмой Otsuka Pharmaceutical Company и с 1990 г. используется в клинической практике. В силу ряда причин (связанных с маркетинговой политикой фармпроизводителей) препарат применяется в основном в странах Азии (Япония, Китай, Южная Корея и Индия), где сложилось позитивное отношение к препарату как к эффективному и безопасному средству для лечения и профилактики заболеваний пищеварительной системы [3–7].

Ребамипид, 2-(4-хлорбензоиламино)-3-[2 (1H)-хинолин-4-ил]-пропионовая кислота, формирует новое направление не только в фармакотерапии кислотозависимых заболеваний (в т.ч. НПВП-ассоциированных гастропатий и энтеропатий), но и в коррекции нарушений эпителиальной проницаемости в рамках синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП). Ребамипид быстро всасывается при приеме внутрь, C_{max} достигается через 2 часа от момента приема препарата, $T_{1/2}$ составляет около часа, связь с белками плазмы – около 98%. Не аккумулируется в тканях организма, до 10% препарата выводятся почками в неизменном виде.

К настоящему времени механизмы действия ребамипида детально проанализированы и обобщены [8–10].

К ним относятся:

1. Индукция синтеза цитопротективных простанландинов (PG) [11].
2. Снижение количества активных форм кислорода [12].
3. Индукция экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [13, 14].
4. Ингибирование активности нейтрофилов и снижение продукции провоспалительных цитокинов [14–19].
5. Изменение проницаемости слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) посредством увеличения экспрессии белков ZO-1 и клаудинов [20].
6. Синергическое взаимодействие с ингибиторами протонной помпы (ИПП), способствующее увеличению экспрессии клаудина-3 и клаудина-4 – структурных компонентов плотных контактов (ТЖ – Tight Junction) эпителиоцитов [21].
7. Восстановление экспрессии сигнального белка Sonic hedgehog (Shh) регулирует дифференцировку эпителиальных клеток и за счет этого способствует регенерации атрофированной слизистой оболочки желудка [22].
8. Увеличение экспрессии эпидермального фактора роста (EGFR) и его рецепторов, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), гепатоцитарного фактора роста (HGF) как в нормальной, так и в изъязвленной СО желудка, что стимулирует ангиогенез и ускоряет грануляцию и эпителизацию язвенного дефекта СО [23–25].
9. Цитопротективные эффекты, которые реализуются посредством индукции сигнальных путей (ERK1/2, Akt, JNK, p38MAPK и mTOR), стимулирующих выработку ЦОГ-2, что приводит к синтезу PG E2. Сигнальные пути, активированные ребамипидом, могут играть роль в синтезе муцинов, за счет этого достигается стимуляция преэпителиального уровня защиты СО [26, 27].
10. Активация сигнальных путей Akt/mTOR, приводящая к увеличению

выработки антиапоптотических белков (Bcl-2 и Bcl-xL) и подавлению экспрессии проапоптотических белков (Bax и Bim), может лежать в основе канцеропреventивных эффектов ребамипида [28].

11. Влияние ребамипида на активность Rho-киназы, играющей важную роль в таких клеточных функциях, как клеточное сокращение, пролиферация клеток, экспрессия генов и клеточная миграция. Посредством активации Rho-киназы ребамипид повышает скорость восстановления клеток [29, 30].

12. Антихеликобактерный эффект обеспечивается посредством снижения уровня колонизации СО *H. pylori* и ингибирования его адгезии к эпителию желудка [31, 32].

В исследованиях с достаточно высоким уровнем доказательности ребамипид продемонстрировал свою клиническую эффективность при лечении ряда заболеваний и патологических состояний.

К ним относятся: 1) поражения пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [7, 33–36]; 2) воспалительные заболевания кишечника (в первую очередь язвенный колит) [37–39]; 3) мукозиты различного генеза (в т.ч. после лучевой терапии) [40, 41]; 4) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), в т.ч. пищевод Барретта [42]; 5) первичная (функциональная) и вторичная (органическая) диспепсия [43]; 6) синдром раздраженного кишечника (СРК) [44]; 7) хронические гастриты (в т.ч. атрофические и постэрадикационные) [45, 46]; 8) язвенная болезнь желудка [47, 48]; 9) адьювантная эрадикационная терапия *H. pylori* [49–51]; 10) вторичная профилактика у лиц, перенесших трансэндоскопические вмешательства по поводу неоплазий желудка, – канцеропреventивные эффекты [52].

На сегодняшний день ребамипид рассматривается в качестве универсального гастро- и энтеропротектора.

В ряде рандомизированных клинических исследований [7, 53–56] ребамипид продемонстрировал свою эффективность в предупреждении

эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ при применении селективных и неселективных НПВП, а также малых доз ацетилсалициловой кислоты (АСК). Цитопротективный эффект ребамипида не ограничивается верхними отделами ЖКТ. Так, в нескольких рандомизированных клинических исследованиях при помощи капсульной эндоскопии доказана способность ребамипида в 4 раза снижать риск развития повреждений тонкого кишечника здоровых добровольцев, принимавших НПВП диклофенак под прикрытием ИПП [57, 58].

В экспериментальной работе продемонстрирована способность ребамипида восстанавливать секрецию угнетаемого при приеме НПВП, энтеропротективного пептида дефензина-5 [59]. Под воздействием ребамипида отмечается нормализация кишечной микрофлоры: увеличение внутрикишечного числа грамположительных лактобацилл и уменьшение грамотрицательных бактероидов и клостридий [59]. В исследовании японских ученых показана способность ребамипида нормализовывать экспрессию генов матриксных металлопротеиназ, активированных приемом НПВП, и тем самым уменьшать выраженность воспалительного повреждения СО кишечника [60].

В рандомизированном исследовании [21] на здоровых добровольцах показано предупреждение ребамипидом изъязвления СО кишечника при приеме низких доз АСК и ИПП. Исследователи отметили достоверно меньшее количество петехий и эрозий в группе ребамипида (15,5%) по сравнению с группой плацебо (48,4%).

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [61] для оценки эффективности и безопасности высокой дозы ребамипида критерием включения в исследование было наличие не менее 3 эрозий или язвы тонкой кишки (по данным капсульной эндоскопии), выявленных у пациентов, которые не менее 3 месяцев принимали низкие дозы АСК. Ребамипид назначался в очень высокой дозе – по 300 мг 3 раза в день (900 мг/сут.) на 8-й неделе, контролем служило пла-

цебо. Согласно полученным данным, активная терапия обеспечила заживление эрозий и язв у 32% пациентов, плацебо – только у 7,7%. Тройная доза ребамипида была безопасной и хорошо переносилась пациентами [61].

Любые НПВП и низкие дозы АСК вызывают индуцированное повреждение кишечника у большинства пациентов [62, 63]. Ребамипид является доступным, эффективным и безопасным препаратом, способным не только предотвращать повреждение СО кишечника, но и лечить НПВП-энтеропатию [62–65]. На сегодняшний день из препаратов, доказанно действующих на кишечную проницаемость, доступен только ребамипид [9].

В мета-анализе 4 рандомизированных клинических исследований продемонстрировано почти трехкратное превосходство ребамипида над плацебо в предупреждении НПВП-индуцированной энтеропатии, при этом подчеркивается безопасность ребамипида и редкое развитие побочных эффектов, не потребовавших прекращения лечения от подавляющего большинства пациентов [7].

Назначение антисекреторных препаратов не только не защищает, но и может усиливать повреждение кишечника в отличие от верхних отделов ЖКТ. За последнее десятилетие активно изучаются вопросы безопасности применения ИПП в аспекте коморбидности/мультиморбидности и лекарственной безопасности [1, 66].

Так, в клинических рекомендациях по ГЭРБ (2020) отмечается [67], что при назначении ИПП в больших дозах и на длительный срок следует учитывать возможность развития таких побочных эффектов, как остеопороз [68, 69], избыточный бактериальный рост, инфекция *Clostridium difficile* и пневмония, среди пациентов групп риска, в первую очередь старше 65 лет [70–72]. В других сообщениях указывается на повышенный риск развития различных нарушений функции почек при использовании ИПП [73], сахарного диабета [74], внебольничной пневмонии [75, 76].

Изучение различных аспектов новой коронавирусной инфекции COVID-19, в т.ч. возможные взаимо-

связи с приемом ИПП, находится на этапе первых сообщений и гипотез. Проведенный поиск в электронной базе данных PubMed по ключевым словам «proton pump inhibitors» и «Covid-19» на 21.02.2022 выявил 92 источника. Французские исследователи в своем обзоре [77] отмечают: поскольку имеются документально подтвержденные данные, что ИПП служат фактором риска ротавирусной инфекции, вируса гриппа, норо- и коронавирусной инфекции ближневосточного респираторного синдрома и связаны с повышенным риском острого гастроэнтерита в периоды наибольшей циркуляции кишечных вирусов, с учетом возможности фекально-оральной передачи SARS-CoV-2 нельзя исключать гипотезу, согласно которой пациенты, получающие ингибиторы протонной помпы, могут подвергаться большему риску заражения SARS-CoV-2 [77]. Американские исследователи обнаружили значительное повышение частоты позитивных COVID-19-тестов у пациентов, принимавших ИПП: в 2,15 раза при их однократном и в 3,67 – при двукратном приеме в день ИПП [78]. В ряде мета-анализов и систематических обзоров у пациентов, принимавших ИПП, отмечены более высокий риск заражения SARS-CoV-2 [79–81], повышенный риск госпитализации [80], тяжелого течения [82–84] и неблагоприятного исхода [81, 83, 85, 86].

Определенные проблемы с применением ИПП отмечены и в кардиологической практике. Так, в многоцентровом китайском исследовании [87] приняли участие 25 567 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), получавших двойную антитромбоцитарную терапию. Из этих пациентов с ОКС 63,9% (n=16 332) были назначены ИПП в течение 24 часов после поступления. Пациенты, принимавшие ИПП, имели более высокую частоту желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с теми, кто не принимал ИПП (1,0 против 0,5%; p<0,001). В многопараметрическом регрессионном анализе Кокса раннее применение ИПП связано с повышением риска желудочно-кишечного кровотечения на 58% (ОР=1,58; 95% ДИ: 1,15–2,18; p=0,005). Дальнейшее сопоставление

оценок предрасположенности ослабило связь, но все же показало, что у пациентов, принимавших ИПП, была более высокая частота желудочно-кишечных кровотечений (0,8 против 0,6%; $p=0,04$). Кроме этого датские кардиологи указывают, что прием ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол и эзомепразол) может повышать риск развития инсульта на 21%. При этом другие группы лекарственных препаратов, используемых для снижения кислотности желудка, не вызвали повышения риска инсульта [88, 89].

В клинических исследованиях ребамипид продемонстрировал эффективность для пациентов кардиологического профиля в профилактике повреждений СО ЖКТ при приеме АСК с энтеросолюбильным покрытием [56, 61], двойной антиагрегантной терапии (АСК+клопидогрел) [90], НОАК дабигаатрана [91], а также сопутствующей терапии НПВП коморбидной патологии [92], что существенно расширяет диапазон его применения в реальной клинической практике в отношении пациентов кардиологического профиля.

При этом необходимо подчеркнуть и безопасность ребамипида. Так, из более 10 тыс. пациентов, принимавших ребамипид, нежелательные реакции, включая отклонение лабораторных показателей от нормы, отмечали 54 (0,54%). Нежелательные явления были связаны преимущественно с ЖКТ: запор, метеоризм, тошнота, диарея [6]. Для пациентов кардиологического профиля особенно важен метаболизм лекарственных препаратов в печени посредством системы цитохрома P-450. Отмечено, что ребамипид не оказывает ингибирующего влияния на CYP1A2, 2C9-, 2C19-, 2D6, 2E1- и 3A4-катализаторы метаболизма. Метаболическое воздействие CYP3A4 считается незначительным для метаболизма ребамипида в организме человека. Полученные результаты позволяют сделать вывод, согласно которому лекарственные взаимодействия с ферментами цитохрома P-450 не участвуют в метаболизме ни ребамипида, ни других препаратов, одновременно используемых с ребамипидом [93].

Первый препарат ребамипида, зарегистрированный в РФ в 2016 г., — это Ребагит® (компания PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic). Появление препарата Ребагит® способствовало проведению массы отечественных исследований ребамипида, подтвердивших его эффективность и безопасность в лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений верхних и нижних отделов ЖКТ, 94–111], что способствовало включению ребамипида в рекомендации ведущих медицинских профильных сообществ России (Ассоциация ревматологов России, Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российская ассоциация геронтологов и гериатров, Российское общество по изучению боли, Ассоциация травматологов-ортопедов России и др.) и рекомендован к применению не только в составе комплексной терапии язвенной болезни, хронического гастрита с повышенной секреторной функцией желудка, эрозивного гастрита, других кислотозависимых заболеваний и для повышения эффективности антихеликобактерной терапии, но и для предотвращения возникновения повреждений СО на фоне приема НПВП.

Ребамипид в клинических рекомендациях

В 2021 г. ребамипид также был включен в ряд клинических рекомендаций и согласительных документов. Рассмотрим их основные положения, касающиеся применения ребамипида.

В клинических рекомендациях [102] Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита дуоденита указано: 1) включение ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в сутки в состав эрадикационной терапии *H. pylori* приводит к повышению эффективности эрадикации; 2) пациентам с эрозивным гастритом и дуоденитом, в т.ч. на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, с целью достижения заживления эрозий рекомендуется проведение

антисекреторной терапии ингибиторами протонного насоса в течение 4–6 недель или ребамипидом в течение 4–8 недель (при этом отдельно отмечено, что эффективность ребамипида для заживления эрозивного гастрита доказана в клинических исследованиях, в т.ч. рандомизированных); 3) пациентам с хроническим гастритом, в т.ч. атрофическим, с целью потенцирования защитных свойств СО возможно рекомендовать терапию висмута трикалия дицитратом или ребамипидом в течение 4–8 недель.

Кроме этого в комментариях дополнительно указывается, что ребамипид оказывает защитный эффект на СО ЖКТ за счет регуляции уровня простагландинов, восстановления физиологической продукции слизи и плотных контактов, а также ингибирования продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов, что в комплексе ведет к устранению синдрома повышенной проницаемости СО [102]. В рандомизированных контролируемых исследованиях прием ребамипида привел к уменьшению воспаления, а в одном исследовании даже к уменьшению кишечной метаплазии и дисплазии низкой степени, способствовал профилактике рака желудка у пациентов высокого риска [102].

В клинических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России «Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста» [103] отмечается, что с учетом ведущей роли СПЭП в патогенезе функциональных заболеваний органов пищеварения (ФЗОП) в качестве базисной патогенетической терапии рекомендованы препараты, устраняющие повышение проницаемости СО на трех структурных уровнях и на всем протяжении ЖКТ. В настоящий момент в России этим требованиям соответствует только ребамипид [103].

В рекомендациях отмечается, что энтеропротективные свойства ребамипида связаны и с его модулирующим воздействием на микробиоту [103]. Так, на фоне применения препарата восстановились до нормального уров-

ния концентрации энтерококков и энтеробактерий в СО подвздошной кишки уменьшилось воспаление за счет супрессии гена, ответственного за экспрессию фактора некроза опухоли- α [59, 104].

Рекомендуется использовать ребамипид для нормализации кишечной проницаемости [103]. В комментариях отмечено, что ребамипид относится к препаратам с плейотропными эффектами, что позволяет ему устранять повышенную проницаемость СО на трех структурных уровнях и на всем протяжении ЖКТ. Согласно данным исследований, ребамипид нормализует качественный и количественный состав слизи, а также усиливает плотные контакты клеток путем поддержания экспрессии белков окклюдинов и клаудинов, потенцируя стабильность эпителиального компартамента кишечного барьера [103]. Терапия ребамипидом больных энтеропатией ассоциируется с разрешением симптомов и достижением периода ремиссии большим числом пациентов по сравнению с традиционными методами терапии [105].

Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты [106], разработан Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ), Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР), Национальным обществом профилактической кардиологии (2021). В заключение консенсуса в разделе практических рекомендаций указано, что при наличии у пациента, получающего оральные антикоагулянты, факторов риска желудочно-кишечных кровотечений для защиты ЖКТ рекомендуется применять ИПП в сочетании с ребамипидом как минимум в течение 3 месяцев. В последующем необходимо рассмотреть возможность перехода на прием ИПП в поддерживающей дозе и далее по требованию. При этом ребамипид должен применяться на протяжении всего периода терапии оральными антикоагулянтами, т.е. в реальной клинической практике, как правило, неопределенно долго. В ситуации, если пациенту требуется назначение антиагре-

ганта, НПВП, системных кортикостероидов, некоторых антидепрессантов и антибиотиков, следует рассмотреть возможность повторного назначения ИПП в дополнение к ребамипиду, при этом продолжительность повторного применения ИПП должна совпадать с продолжительностью терапии вышеперечисленными лекарственными средствами [106].

В согласованном мнении экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии «Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте» (2021) отмечается, что применение как антиагрегантов, так и антикоагулянтов сопряжено с повышенным риском развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и опасностью желудочно-кишечных кровотечений, в т.ч. фатальных. [107]. Так, терапия низкими дозами АСК ассоциируется как минимум с 2-кратным увеличением риска желудочно-кишечных кровотечений, причем у пожилых пациентов этот риск в 2–3 раза выше, чем у лиц молодого возраста, особенно при наличии заболеваний ЖКТ или в сочетании с приемом НПВП [107].

Риск желудочно-кишечных кровотечений значительно возрастает при комбинированной антитромботической терапии. В соответствии с концепцией универсальной многоуровневой защиты антиагреганты и антикоагулянты относятся к внутрипросветным экзогенным факторам агрессии, следствием воздействия которых на СО ЖКТ является не только образование эрозий и язв, но и повышение ее проницаемости для бактерий и токсических веществ за счет повреждения/разрушения плотных межклеточных контактов, в результате чего развивается субклиническое (низкоуровневое, вялотекущее) воспаление. Эксперты отмечают, что имеются данные, согласно которым прием НПВП, в т.ч. АСК, приводит к повышенной проницаемости СО кишечника в 44–70% случаев [107].

Поскольку антитромботические препараты назначают на длительный срок (как правило, пожизненно), для повышения безопасности долгосроч-

ного лечения критически важно обеспечить адекватную защиту СО ЖКТ от их повреждающего воздействия. С этой целью широко используют ИПП. Однако долгосрочное применение ИПП часто сопряжено с возникновением нежелательных явлений и даже повышением риска смерти, поэтому должно быть ограничено для пожилых пациентов [107].

Эксперты отмечают, что к существенным недостаткам ИПП также относится их неспособность предотвращать эрозивно-язвенные поражения нижнего отдела ЖКТ, ассоциированные с приемом антиагрегантов и антикоагулянтов. Более того, применение ИПП, напротив, повышает риск развития энтеропатии, может усиливать повреждение СО тонкого кишечника (особенно при совместном применении с НПВП) и даже провоцировать развитие кровотечений из нижнего отдела ЖКТ [107].

С учетом вышеизложенного для защиты СО ЖКТ от повреждающего воздействия антитромботических препаратов, по мнению экспертов, представляется разумным применение гастропротекторов, имеющих отличный от ИПП механизм действия. Один из них – ребамипид (первый препарат в РФ – Ребагит®), уникальный препарат, сочетающий свойства гастро- и энтеропротектора. Как гастропротектор ребамипид повышает содержание простагландина E₂ в СО желудка и простагландинов E₂ и I₂ в содержимом желудочного сока, оказывает цитопротективное действие в отношении СО желудка при повреждающем воздействии этанола, кислот, щелочей и АСК. В отличие от ИПП, ребамипид не подавляет кислотопродуцирующую функцию желудка. Механизм энтеропротективного действия ребамипида связан с устранением повышенной проницаемости кишечной стенки и восстановлением целостности кишечного барьера посредством увеличения количества бокаловидных клеток и стимуляции их пролиферации, усиления (восстановления) плотных межклеточных контактов и подавления воспалительных реакций [107].

Ребамипид назначают в дозе 100 мг 3 раза в сутки на протяжении 8 недель

курсами 2–3 раза в год. Также имеет положительный опыт непрерывного приема ребамипида в течение года, поэтому для пациентов, получающих двойную или тройную антитромботическую терапию, следует рассматривать возможность применения ребамипида в течение всего периода комбинированной антитромботической терапии [107].

По мнению экспертов, рассматривать возможность назначения ребамипида на более длительный срок также целесообразно в отношении коморбидных пациентов, пациентов с заболеваниями ЖКТ и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений, получающих монотерапию любым антитромботическим препаратом [107].

В методических рекомендациях «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (утвержденных на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021) указано, что с целью цитопротективного действия в отношении СО пищевода, желудка и кишечника, а также коррекции повышенной проницаемости СО ЖКТ для профилактики и при инфицировании COVID-19 рекомендуется прием препарата ребамипид

[108]. Подчеркивается, что ребамипид действует как противовоспалительное средство и оказывает ингибирующее действие на провоспалительные цитокины. Кроме этого ребамипид ингибирует инфильтрацию воспалительных клеток, активацию нейтрофилов, образование свободных радикалов и выработку интерлейкина-8, оказывая мощное противовоспалительное действие. Для защиты СО в период пандемии коронавирусной инфекции ребамипид следует назначать по той же схеме, что и при лечении заболеваний ЖКТ: по 1 таблетке (100 мг) 3 раза в день в течение 4–8 недель [108].

Ранее в согласительных документах экспертами отмечено, что повышение защитных свойств барьера СО организма с помощью ребамипида позволяет достигать и поддерживать у пациента клиническую ремиссию имеющегося гастроэнтерологического заболевания, а также в силу влияния молекулы на содержание ряда цитокинов может способствовать снижению риска тяжелого течения инфекции COVID-19 в случае инфицирования новым коронавирусом [109, 110]. Возможность применения ребамипида в связи с этим целесообразно рассматривать у пациентов группы риска, имеющих хрони-

ческие заболевания ЖКТ, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также у лиц, постоянно принимающих НПВП [109, 111].

Заключение

Приведенные выше данные демонстрируют, что ребамипид на сегодняшний день обладает уникальными защитными/протекторными свойствами в отношении СО ЖКТ на всем его протяжении.

Наличие в арсенале практического врача препарата ребамипида – Ребагит® не только позволяет проводить эффективную протекторную терапию при НПВП-индуцированном поражении ЖКТ и полноценную патогенетическую терапию кислотозависимых заболеваний, но и существенно расширяет спектр его применения в реальной клинической практике коморбидными/мультиморбидными пациентами, в т.ч. с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в аспекте лекарственной безопасности сопутствующей фармакотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2019;2:10–8. [Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2019;2:10–8. (In Russ.).]
2. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Клинический разбор в общей медицине. 2020;2:29–39. [Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety. Klinicheskii razbor v obshchei meditsine. 2020;2:29–39. (In Russ.).] Doi: 10.47407/kr2020.1.2.00015
3. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18 Suppl 1:55–62. Doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x.
4. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. Dig Dis Sci. 2005;50 Suppl 1:S3–S11. Doi:10.1007/s10620-005-2800-9.
5. Fujiwara Y, Higuchi K, Tomimaga K, Watanabe T, Arakawa T. Nihon Rinsho. Quality of ulcer healing and rebamipide. 2005;63 Suppl 11:397–400.
6. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;4(3):261–70. Doi: 10.1586/egh.10.25.
7. Zhang S., Qing Q., Bai Y., et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2013;58(7):1991–2000. Doi: 10.1007/s10620-013-2606-0.
8. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Ребамипид: перспективы применения в гастроэнтерологии и не только. Терапевтический архив. 2020;92(2):104–11. Doi:10.26442/00403660.2020.02.000569. [Svyaglova M.Yu., Knyazev O.V., Parfenov A.I. Rebamipide application prospects in gastroenterology and beyond. Terapevticheskii arkhiv. 2020;92(2):104–11. (In Russ.).] Doi: 10.26442/00403660.2020.02.000569.
9. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., et al. Epithelial permeability syndrome in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. Kardiiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2021;20(1):2758 (In Russ.).] Doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
10. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Роль и место син-

- дрома повышенной эпителиальной проницаемости в развитии сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний: теоретические и практические аспекты применения ребамипида. *Фарматека*. 2021;28(5):115–26. [Trukhan D.I., Ivanova D.S. The role and place of the syndrome of increased epithelial permeability in the development of cardiovascular and bronchopulmonary diseases: theoretical and practical aspects of the use of rebamipide. *Farmateka*. 2021;28(5):115–26. (In Russ.). Doi: 10.18565/pharmateka.2021.5.115-126.
11. Suetsugu H., Ishihara S., Moriyama N., et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med*. 2000;136(1):50–7. Doi:10.1067/mic.2000.107303.
 12. Fujioka T., Arakawa T., Shimoyama T., et al. Effects of rebamipide, a gastro-protective drug on the *Helicobacter pylori* status and inflammation in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 Suppl 1:146–52. Doi:10.1046/j.1365-2036.18.s1.20.x.
 13. Kleine A., Kluge S., Peskar B.M. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. *Dig Dis Sci*. 1993;38(8):1441–49. Doi:10.1007/bf01308601.
 14. Sun W.H., Tsuji S., Tsuji M., et al. Induction of cyclooxygenase-2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295(2):447–52.
 15. Yoshida N., Yoshikawa T., Iinuma S., et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 1996;41(6):1139–44. Doi:10.1007/bf02088229.
 16. Arakawa T., Kobayashi K., Yoshikawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9):5–13.
 17. Du Y., Li Z., Zhan X., et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to *Helicobacter pylori* status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2886–95. Doi: 10.1007/s10620-007-0180-z.
 18. Masamune A., Yoshida M., Sakai Y., Shimosegawa T. Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298(2):485–92.
 19. Sugimoto M., Uotani T., Furuta T. Does rebamipide prevent gastric mucosal injury in patients taking aspirin and clopidogrel? *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1671–73. Doi: 10.1007/s10620-014-3145-z.
 20. Suzuki T., Yoshida N., Nakabe N., et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(3):469–77. Doi:10.1254/jphs.FP0071422
 21. Mizukami K., Murakami K., Abe T., Inoue K., Uchida M., et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol*. 2011;17(46):5117–22. Doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.
 22. Nishizawa T., Suzuki H., Nakagawa I., et al. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion*. 2009;79(4):259–62. Doi:10.1159/000213241.
 23. Tarnawski A.S., Jones M.K. The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27 Suppl 1:512–20. Doi:10.1097/00004836-199800001-00004.
 24. Tarnawski A.S., Chai J., Pai R., Chiu S.K. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and *Cox2* and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci*. 2004;49(2):202–9. Doi: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c.
 25. Udagawa A., Shiota G., Ichiba M., Murawaki Y. Effect of rebamipide on acetic acid-induced gastric ulcer in rats: involvement of hepatocyte growth factor. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(2):141–46. Doi:10.1080/00365520310000609.
 26. Watanabe S., Wang X.E., Hirose M., Yoshizawa T., Iwazaki R., et al. Effects of rebamipide on bile acid-induced inhibition of gastric epithelial repair in a rabbit cell culture model. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(6):927–32. Doi:10.1046/j.1365-2036.1996.105276000.x.
 27. Hahn K.B., Park I.S., Kim Y.S., et al. Role of rebamipide on induction of heat-shock proteins and protection against reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in cultured gastric mucosal cells. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(4):711–16. Doi:10.1016/s0891-5849(96)00406-6.
 28. Masanobu T., Tomoya T., Asano R., et al. Rebamipide suppresses 5-fluorouracil-induced cell death via the activation of Akt/mTOR pathway and regulates the expression of Bcl-2 family proteins. *Toxicology in Vitro*. 2018;46:284–93. doi:10.1016/j.tiv.2017.10.019.
 29. Rao J.N., Guo X., Liu L., et al. Polyamines regulate Rho-kinase and myosin phosphorylation during intestinal epithelial restitution. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;284:848–59. Doi:10.1152/ajpcell.00371.2002.
 30. Takagi T., Naito Y., Uchiyama K., et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol*. 2011;17(33):3802–809. Doi:10.3748/wjg.v17.i33.3802.
 31. Suzuki H., Mori M., Kai A., et al. Effect of rebamipide on *H. pylori*-associated gastric mucosal injury in Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):1815–75.
 32. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895–99.
 33. Симаенков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта литературный обзор. *Медицинский совет*. 2016;19:88–95. [Simanenkov V.I., Lutaenko E.A., Nikoghosyan A.A. Clinical and pharmacological features of the use of rebamipide in diseases of the gastrointestinal tract literature review. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2016;19:88–95. (In Russ.). Doi: 10.21518 / 2079-701X-2016-19-88-9535.
 34. Tai F., McAlindon M. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(3):175–82. Doi:10.1097/MOG.0000000000000427.
 35. Карачев А.Е., Мороз Е.В., Крюков Е.В. Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Альманах клинической медицины*. 2019;6:559–67. [Karateev A.E., Frost E.V., Kryukov E.V. Damage to the small intestine associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2019;6:559–67. (In Russ.). Doi: 10.18786 / 2072-0505-201947-048.
 36. Zhang W.T., Wang M.R., Hua G.D., et al. Inhibition of Aspirin-Induced Gastrointestinal Injury: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:730681. Doi: 10.3389/fphar.2021.730681.
 37. Miyata M., Kasugai K., Ishikawa T., et al. Rebamipide enemas-new effective treatment for patients with corticosteroid dependent or resistant ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2005;50 Suppl 1:5119–23. Doi:10.1007/s10620-005-2816-1.
 38. Michielan A., D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis,

- Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015;628157. Doi:10.1155/2015/628157.
39. Pardi D.S. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):78–85. Doi: 10.1038/ajg.2016.477.
 40. Takahashi S., Okami K., Fujii T., Tanaka K. Efficacy and safety of rebamipide liquid for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):314. Doi:10.1186/s12885-017-3295-4.
 41. Akagi S., Fujiwara T., Nishida M., et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis *J Pharm Health Care Sci.* 2019;5:16. Doi: 10.1186/s40780-019-0146-2.
 42. Gweon T.G., Park J.H., Kim B.W. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Incheon and Western Kyonggi Gastrointestinal Study. Gut Liver.* 2018;12(1):46–50. Doi:10.5009/gnl17078.
 43. Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.R., et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1250–60. Doi:10.1007/s10620-017-4871-9.
 44. Chang J., Leong R.W., Wasinger V.C., et al. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing. *Gastroenterology.* 2017;153:723–31. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.056.
 45. Haruma K., Ito M., Kido S., et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci.* 2002;47(4):862–67.
 46. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:865146.
 47. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis.* 2016;1(3):135–45. Doi: 10.1159/000447252.
 48. Клинические рекомендации. Язвенная болезнь. 2020. [Clinical guidelines. Ulcer disease. 2020. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend
 49. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(4):20–4. Doi: 10.1111/jgh.12769
 50. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):84–90. Doi:10.17116/terarkh201789284-90. [Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Possibilities of optimization of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017;89(2):84–90. (In Russ.)].
 51. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2018;28(1):55–70. (In Russ.)]. Doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
 52. Kato T., Araki H., Onogi F., et al. Clinical trial: rebamipide promotes gastric ulcer healing by proton pump inhibitor after endoscopic submucosal dissection – a randomized controlled study. *Gastroenterol.* 2010;45(3):285–90. Doi:10.1007/s00535-009-0157-0.
 53. Hasegawa M., Horiki N., Tanaka K., et al. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group. *Mod Rheumatol.* 2013;23(6):1172–78. doi: 10.1007/s10165-012-0819-2.
 54. Kim J.H., Park S.H., Cho C.S., et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver.* 2014;8(4):371–9. Doi: 10.5009/gnl.2014.8.4.371.
 55. Tozawa K., Oshima T., Okugawa T., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci.* 2014;59(8):1885–90. Doi:10.1007/s10620-014-3108-4.
 56. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O., et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122330. Doi: 10.1371/journal.pone.0122330.
 57. Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N., et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol.* 2008;43(4):270–76. Doi: 10.1007/s00535-007-2155-4.
 58. Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K., et al. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J Gastroenterol.* 2011;46(1):57–64. Doi: 10.1007/s00535-010-0332-3.
 59. Tanigawa T., Watanabe T., Otani K., et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α -defensin 5. *Eur J Pharmacol.* 2013;704(1–3):64–9. Doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010.
 60. Yamada S., Naito Y., Takagi T., et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal injury in rats via the inhibition of matrix metalloproteinases activity. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(12):1816–24. Doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07275.x.
 61. Kurokawa S., Katsuki S., Fujita T., et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 2014;49(2):239–44. Doi: 10.1007/s00535-013-0805-2.
 62. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология.* 2016;10(4):97–105. [Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipide: Effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):97–105. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105.
 63. Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Крюков Е.В. Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Альманах клинической медицины.* 2019;6:559–67. [Karateev A.E., Frost E.V., Kryukov E.V. Damage to the small intestine associated with non-steroidal anti-

- inflammatory drugs. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2019;6:559–67. (In Russ.). Doi: 10.18786/2072-0505-201947-048.
64. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А. Клинико-фармакологические особенности применения ребампида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта литературный обзор. *Медицинский совет*. 2016;19:88–95. [Simanenkov V.I., Lutaenko E.A., Nikoghosyan A.A. Clinical and pharmacological features of the use of rebamipide in diseases of the gastrointestinal tract literature review. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2016;19:88–95. (In Russ.). Doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-88-95.
 65. Чорбинская С.А., Кудрявцева Н.А., Степанова И.И. и др. НПВП индуцированное поражение желудочно-кишечного тракта. Новые возможности гастро- и энтеропротекции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;4:98–104. [Chorbinskaya S.A., Kudryavtseva N.A., Stepanova I.I., et al. NSAID-induced damage to the gastrointestinal tract. New possibilities of gastro- and enteroprotection. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2019;4:98–104. (In Russ.).
 66. Hastrup R.F., Thompson W., Søndergaard J., Jarbøl D.E. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018;123(2):114–21. Doi: 10.1111/bcpt.13023.
 67. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. and other Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.). Doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
 68. Targownik L.E., Lix L.M., Leung S., Leslie W.D. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology*. 2010;138:896–904. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.014.
 69. Ngamruengphong S., Leontiadis G.I., Radhi S., et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1209–18. Doi: 10.1038/ajg.2011.113.
 70. Bavishi C., Dupont H.L. Systematic review: The use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1269–81. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x.
 71. Eom C.S., Jeon C.Y., Lim J.W., et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:310–9. Doi: 10.1503/cmaj.092129
 72. Johnstone J., Nerenberg K., Loeb M. Meta-analysis: Proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1165–77. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04284.x.
 73. Makurtis T., Cohen I.V., Awdishu L., Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep*. 2019;9(1):2282. Doi: 10.1038/s41598-019-39335-7.
 74. Yuan J., He O., Nguyen L.H., et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut*. 2020 Sep 28;gutjnl-2020-322557. Doi: 10.1136/gutjnl-2020-322557.
 75. Zirk-Sadowski J., Masoli J.A., Delgado J., et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(7):1332–38. Doi: 10.1111/jgs.15385.
 76. Ble A., Zirk-Sadowski J., Masoli J.A. Reply to: Proton Pump Inhibitors and Long-term Risk of Community-acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(12):2428–29. Doi: 10.1111/jgs.15637.
 77. Charpiat B., Bleyzac N., Tod M. Proton Pump Inhibitors are Risk Factors for Viral Infections: Even for COVID-19? *Clin Drug Investig*. 2020;40(10):897–99. Doi: 10.1007/s40261-020-00963-x.
 78. Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1707–15. Doi: 10.14309/ajg.0000000000000798.
 79. Li G.F., An X.X., Yu Y., et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut*. 2021;70:1806–808. Doi: 10.1136/gutjnl-2020-323366.
 80. Israelsen S.B., Ernst M.T., Lundh A., et al. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Strongly Associated With SARS-CoV-2 Related Outcomes: A Nationwide Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):184–54.e6. Doi: 10.1016/j.cgh.2021.05.011.
 81. Toubasi A.A., AbuAnzeh R.B., Khraisat B.R., et al. Proton Pump Inhibitors: Current Use and the Risk of Coronavirus Infectious Disease 2019 Development and its Related Mortality. *Meta-analysis*. *Arch Med Res*. 2021;52(6):656–59. Doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.004.
 82. Yan C., Chen Y., Sun C., et al. Does Proton Pump Inhibitor Use Lead to a Higher Risk of Coronavirus Disease 2019 Infection and Progression to Severe Disease? a Meta-analysis. *Jpn J Infect Dis*. 2022;75(1):10–5. Doi: 10.7883/yoken.1102.2021.074.
 83. Kamal F., Khan M.A., Sharma S., et al. Lack of Consistent Associations Between Pharmacologic Gastric Acid Suppression and Adverse Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019: Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2588–90.e7. Doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.028.
 84. Kim H.B., Kim J.H., Wolf B.J. Acid suppressant use in association with incidence and severe outcomes of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(3):383–91. Doi: 10.1007/s00228-021-03255-1.
 85. Pranata R., Huang I., Lawrensia S., et al. Proton pump inhibitor on susceptibility to COVID-19 and its severity: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep*. 2021;73(6):1642–49. Doi: 10.1007/s43440-021-00263-x.
 86. Ramachandran P., Perisetti A., Gajendran M., et al. Pre-hospitalization proton pump inhibitor use and clinical outcomes in COVID-19. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34(2):137–41. Doi: 10.1097/MEG.0000000000002013.
 87. Zhou M., Zhang J., Liu J., et al. CCC-ACS Investigators. Proton Pump Inhibitors and In-Hospital Gastrointestinal Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2022 Feb 12;S0025-6196(21)00919–18. Doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.037.
 88. Schubert M.L. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(6):451–57. Doi: 10.1097/MOG.0000000000000471.
 89. Song T.J., Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216750. Doi: 10.1371/journal.pone.0216750.
 90. Pittayanon R., Piyachaturawat P., Rerknimitr R., et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(9):1517–22. Doi: 10.1111/jgh.14671.

91. Koretsune Y, Yamashita T, Yasaka M, et al. Comparative effectiveness and safety of warfarin and dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation in Japan: A claims database analysis. *J Cardiol*. 2019;73(3):204–9. Doi: 10.1016/j.jcc.2018.09.004.
92. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
93. Genta R.M. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl. 1):8–13. Doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x
94. Коробейникова Е.Р., Шкатова Е.Ю. Применение ребамипида в комплексной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны лиц молодого возраста. Медицинский альманах. 2018;1(52):26–30. [Korobeynikova E.R., Shkatova E.Yu. Application of rebamipide in the complex therapy of erosive lesions of the gastroduodenal zone in young patients. *Meditsinskii al'manakh*. 2018;1(52):26–30. (In Russ.)].
95. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. Медицинский совет. 2018;3:86–9. [Dicheva D.T., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova E.V., Maev I.V. Evaluation of efficacy and safety of rebamipide use in the triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2018;3:86–9. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2018-3-86-89.
96. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т. и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;8:27–32. [Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T., Samsonov A.A., Partsvania-Vinogradova E.V. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;8:27–32. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/2018-8-27-32.
97. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Эффективная фармакотерапия. 2018;16: 20–7. [Parfyonov A I, Belostotsky N.I., Dbar S.R., et al. Enteropathy with Disorder of Membrane Digestion. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018;16;20–7. (In Russ.)].
98. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Ребамипид – современный гастроцитопротектор при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: результаты исследования. *Терапия*. 2019;8(34):173–83. [Sagynbaeva V.E., Lazebnik L.B. Rebamipide is a modern gastrocytoprotector under erosive and ulcerative injuries of upper gastrointestinal tract: results of the research. *Terapia=Therapy*. 2019;8(34):173–83. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/therapy.2019.8.173-83
99. Мещерякова Г.М., Копылова Д.В., Ватутина В.С. Опыт применения ребамипида в лечении постлучевого колита. *Колопроктология*. 2019;53(69):87. [Meshcheryakova G.M., Kopylova D.V., Vatutina V.S. Experience with the use of rebamipide in the treatment of post-radiation colitis. *Koloproktologiya*. 2019;53(69):87. (In Russ.)].
100. Трухан Д.И., Чусова Н.А. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости кишечника в реальной клинической практике. *Терапия*. 2020;8:174–85. [Trukhan D.I., Chusova N.A. Syndrome of increased epithelial permeability of the intestine in real clinical practice. *Terapia=Therapy*. 2020;8:174–85. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/therapy.2020.8.174-185.
101. Викторова И.А., Трухан Д.И., Иванова Д.С. Современные возможности лечения и профилактики НПВП индуцированных энтеропатий. *Медицинский совет*. 2020;(5):30–40. [Viktorova I.A., Trukhan D.I., Ivanova D.S. Modern opportunities for treatment and prevention of NSAID-induced enteropathies. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2020;(5):30–40. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-30-40.
102. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the association «Endoscopic Society RANDO» for the diagnosis and treatment of gastritis, duodenitis. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2021;31(4):70–99. (In Russ.)]. Doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
103. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А. и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;192(8):5–117. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Volel B.A. et al. Functional diseases of the digestive system. Cross syndromes. Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists and the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021;192(8):5–117. (In Russ.)]. Doi: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
104. Kurata S., Nakashima T., Osaki T. et al. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;56(1): 20–7. Doi: 10.3164/jcbn.14-67.
105. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г. и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив*. 2019;2:25–31. [Parfenov A.I., Belostotsky N.I., Khomeriki S.G. et al. Rebamipide increases the activity of disaccharidases in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;2:25–31. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/00403660.2019.02.000123.
106. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. *Терапия*. 2021;10:23–41. [Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Terapia=Therapy*. 2021;10:23–41. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/therapy.2021.10.23-41.
107. Комаров А.Л., Орлова Я.А., Панченко Е.П. и др. Анти тромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2847. [Komarov A.L., Orlova Ya.A., Panchenko E.P. et al. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: a consensus opinion of experts from the Russian

Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021;20(3):2847. (In Russ.)). Doi:10.15829/1728-8800-2021-2847.

108. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (утверждены на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021). Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/ru/library/clinical> [Guidelines "Peculiarities of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures" (approved at the XVI National Congress of Therapists on November 18, 2021). URL: <https://www.rnmot.ru/ru/library/clinical> (In Russ.)].

109. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронави

русской инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020;19(4):2630. [Grinevich V.B., Gubonina I. V., Doshchitsin V. L., et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020;19(4):2630. (In Russ.)]. Doi:10.15829/1728-8800/2020-2630

110. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;176(4):3–18. [Grinevich V.B., Krawchuk Yu.A., Tkachenko E.I., et al. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020;176(4):3–18. (In

Russ.)). Doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18.

111. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Александян Л.А. и др. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID19) у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. *Кardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020;19(3):2601. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Aleksanyan L.A., et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020;19(3):2601. (In Russ.)]. Doi:10.15829/1728-8800-2020-2601.

Поступила / Received: 01.03.2022

Принята в печать / Accepted: 21.03.2022

Автор для связи: Дмитрий Иванович Трухан, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия; dmitry_trukhan@mail.ru

Corresponding author: Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Department of Outpatient Therapy and Internal Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

ORCID:

Д.И. Трухан (Trukhan Dmitry I.), <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>

Д.С. Иванова (Ivanova Darya S.), <https://orcid.org/0000-0002-4145-7969>

© Коллектив авторов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.3.83-90>

Первый опыт применения ботулинического токсина типа А при центральном прозопарезе

А.А. Римкевичус, Р.Х. Люкманов, Е.В. Шалиманова, Р.К. Шихкеримов,
 Е.В. Гнедовская, Н.А. Супонева
 Научный центр неврологии, Москва, Россия

First experience with botulinum toxin type A in central prosoparesis

A.A. Rimkevichus, R.Kh. Lyukmanov, E.V. Shalimanova, R.K. Shikhkerimov,
 E.V. Gnedovskaya, N.A. Suponeva
 Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia

Обоснование. Инсульт приводит к развитию ряда стойких неврологических нарушений, одним из них является парез мимической мускулатуры. В настоящее время отсутствуют валидированные инструменты оценки тяжести центрального прозопареза и эффективные, с позиций доказательной медицины, методы восстановления двигательных функций лица.

Описание клинического случая. В представленном клиническом случае описаны использованные авторами исследования подходы к диагностике и коррекции асимметрии лица у пациента с последствиями инсульта. Комплекс восстановительных мероприятий помимо специализированной лечебной гимнастики включал введение ботулинического токсина типа А в мышцы интактной половины лица с целью создания оптимальных условий для двигательной реабилитации. В данной работе приведен протокол инъекций с указанием целевых мышц и применявшихся доз ботулинического токсина. В результате исследования была показана эффективность ботулинотерапии в отношении коррекции асимметрии лица при центральном прозопарезе.

Заключение. Комплекс мероприятий позволил достичь улучшения симметрии в покое и увеличения объема активных движений на пораженной стороне лица у пациента К. Была показана эффективность использования препарата Ксеомин в формировании благоприятных условий для равномерного восстановления двигательных функций мышц лица, при этом удалось избежать формирования патологических двигательных феноменов. Требуется продолжение накопления данных в исследованиях, направленных на изучение эффективности БТ и разработку комплексной программы реабилитации при ЦП с целью улучшения исходов реабилитации пациентов.

Ключевые слова: центральный прозопарез, асимметрия лица при инсульте, ботулинотерапия, ксеомин, нейрореабилитация

Для цитирования: Римкевичус А.А., Люкманов Р.Х., Шалиманова Е.В., Шихкеримов Р.К., Гнедовская Е.В., Супонева Н.А. Первый опыт применения ботулинического токсина типа А при центральном прозопарезе. Фарматека. 2022;29(3):83–90. doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.83-90

Background. Stroke leads to the development of a number of persistent neurological disorders; one of them is paresis of mimic muscles. Currently, there are no validated tools for assessing the severity of central prosoparesis and effective methods for restoring motor functions of the face from the standpoint of evidence-based medicine.

Description of the clinical case. The presented clinical case describes the approaches to the diagnosis and correction of facial asymmetry in a stroke patient used by the authors. The complex of rehabilitation measures, in addition to specialized therapeutic exercises, included the introduction of botulinum toxin type A into the muscles of the intact half of the face in order to create optimal conditions for motor rehabilitation. In this article, an injection protocol indicating the target muscles and the doses of botulinum toxin used is provided. As a result of the study, the effectiveness of botulinum therapy in relation to the correction of facial asymmetry in central prosoparesis was demonstrated.

Conclusion. A set of measures made it possible to achieve an improvement in symmetry at rest and an increase in the volume of active movements on the affected side of the face in patient K. The effectiveness of the use of Xeomin in the formation of favorable conditions for the uniform restoration of the motor functions of the facial muscles was demonstrated, while it was possible to avoid the formation of pathological motor phenomena. It is necessary to continue accumulating data in studies aimed at evaluation of the effectiveness of BT and developing a comprehensive rehabilitation program for central prosoparesis in order to improve the outcomes of patients' rehabilitation.

Keywords: central prosoparesis, post-stroke facial asymmetry, botulinum therapy, xeomin, neurorehabilitation

For citations: Rimkevichus A.A., Lyukmanov R.Kh., Shalimanova E.V., Shikhkerimov R.K., Gnedovskaya E.V., Suponeva N.A. First experience with botulinum toxin type A in central prosoparesis. Farmateka. 2022;29(3):83–90. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.83-90

Обоснование (актуальность)

Асимметрия лица — один из частых симптомов развития острого наруше-

ния мозгового кровообращения: центральный прозопарез (ЦП) выявляют в 45% случаев инсульта [1].

Парез мимических мышц по центральному типу возникает в результате поражения коры головного мозга и

кортико-нуклеарных путей к двигательному ядру лицевого нерва (ЛН) на контралатеральной полушарному очагу стороне. Клинически ЦП проявляется односторонней слабостью мышц с преобладанием в нижней порции лица, часто сочетается с гемипарезом (слабость мышц руки и ноги).

Диагностику асимметрии лица целесообразно проводить с использованием специализированных шкал: для оценки тяжести прозопареза и отслеживания динамики важна детальная и точная оценка в течение всего времени наблюдения и лечения, поэтому классического медицинского осмотра даже с подробной оценкой неврологического статуса недостаточно. Для оценки двигательной функции наиболее часто используют шкалу Хауса–Брэкмана (House–Brackmann Grading System и ее модифицированную версию Facial Nerve Grading System 2.0) и Саннибрукскую систему оценки лица (The Sunnybrook Facial Grading System), которые дополняют друг друга и позволяют оценивать симметрию лица в покое и при мимических пробах [2–4].

Для оценки качества жизни во взаимосвязи с дисфункцией лицевой мускулатуры широкое применение в мире нашли лицевая шкала (Facial Clinimetric Evaluation Scale) и индекс дисфункции лица (Facial Disability Index), которые описывают движения лица с точки зрения функциональной полноценности и повседневной активности с учетом психоэмоционального состояния пациента на основании его анкетирования [5–9].

Важно подчеркнуть, что при патологии нервной системы асимметрия лица формируется не только из-за слабости мышц пораженной стороны, но и по причине усиления двигательной активности (гиперфункции) на условно здоровой половине лица. Чувствительность и специфичность вышеописанных клинических шкал в этом отношении не высоки, т.к. они позволяют отследить динамику лишь с одной, пораженной, половины, а для более полной картины целесообразна оценка обеих сторон лица и процесса его гармонизации в целом. Другим относительным ограничением существующих шкал выступает их полная

функциональность лишь в отношении периферического прозопареза, для оценки которого такие шкалы и были созданы. Следует заметить, что валидированных для использования на русском языке специализированных инструментов оценки асимметрии лица при инсульте не существует, работа по валидации, соответствующей адаптации и модификации вышеперечисленных шкал, в настоящее время проводится на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» [10].

Прозопарез вызывает двигательный дефицит, в результате которого мимические функции становятся неполноценными, что затрудняет артикуляцию, прием пищи, выполнение гигиенических процедур. Кроме того, асимметрия лица приводит к психологическим проблемам на фоне нарушения эстетики и полноты эмоционально окрашенного общения, что в совокупности обуславливает трудности коммуникации, социальную дезадаптацию и значимое снижение качества жизни пациентов [11–14].

Исследований, посвященных методам терапии и реабилитации ЦП, крайне мало: если для невропатии ЛН различной этиологии выработан ряд диагностических, терапевтических и реабилитационных подходов, обладающих определенной степенью эффективности и уровнем рекомендации, для центрального прозопареза такие рекомендации отсутствуют [15].

При анализе научно-клинических публикаций и руководств по нейро-реабилитации становится очевидным ряд фактов: в отношении асимметрии лица подавляющее большинство работ относится к проблеме периферического прозопареза, в рутинной практике постинсультной реабилитации внимание специалистов сфокусировано на более актуальных проблемах – основные усилия как пациентов, так и реабилитологов направлены на коррекцию витальных (дыхание, глотание), двигательных (самостоятельного передвижения и самообслуживания) и речевых функций [15, 16]. Однако при этом стоит отметить, что включение в программу восстановительного лечения методик, направленных на восстановление симметрии лица у постинсульт-

ных пациентов, вносит самостоятельный существенный вклад в эффективность реабилитации в целом. Это показано в контролируемом исследовании с участием 99 пациентов с ЦП: на фоне целенаправленной реабилитации и улучшения функции лицевой мускулатуры в экспериментальной группе авторы выявили более значительное по сравнению с группой контроля уменьшение проявлений депрессии и увеличение повседневной активности, что коррелировало с улучшением качества жизни пациентов [11].

Как теоретическим, так и практическим обоснованием использования ряда подходов для коррекции асимметрии лица при ЦП служат несколько аспектов. Единый патогенез развития мышечной слабости в лице и конечностях при инсульте, а также процессы нейропластичности, лежащие в основе восстановления функций, предполагают схожесть подходов к терапии в отношении как конечностей, так и лица. Наиболее эффективным методом восстановления двигательных функций является физическая терапия (лечебная гимнастика): обучение функционально значимому движению в условиях регулярных целенаправленных тренировок уменьшает степень пареза, увеличивает выносливость, ловкость [16, 17].

Основываясь на общепринятых принципах реабилитации после инсульта, лечебная гимнастика при ЦП должна включать упражнения для восстановления артикуляции, приема пищи и передачи эмоций – тренировки по улучшению мимической активности как таковой. Кроме того, реабилитация на основе физических упражнений при ЦП должна выполняться под контролем визуальной обратной связи (зеркало), а также иметь достаточное число повторных подходов к упражнению, чтобы привести к долговременному эффекту. Важным аспектом являются параметры интенсивности упражнений: в ряде исследований, посвященных невропатии ЛН, показано, что чрезмерно интенсивные движения с максимальными усилиями могут приводить к развитию осложнений в виде синкинезий и контрактур в отдаленном периоде

[18–20]. Использование принципов нейромышечного переобучения (PNF – Proprioceptive Neuromuscular Facilitation) в континууме физической терапии, напротив, демонстрирует положительные эффекты [18–20].

Другим обладающим высокой эффективностью и степенью рекомендацией методом коррекции двигательных нарушений при инсульте является ботулинотерапия – БТ [21–23]. В классическом варианте целью введения ботулотоксина в мышцы паретичных конечностей является уменьшение патологического спастического мышечного тонуса, развивающегося при инсульте. Спастичность ограничивает объем движения, провоцирует развитие болевого синдрома, появление контрактур и гетеротопических оссификатов, снижает эффективность реабилитации и ухудшает прогноз функционального восстановления пациентов, поэтому терапия спастичности является важным компонентом постинсультной нейрореабилитации.

При лечении периферического прозопареза любой этиологии БТ применяют на всех этапах начиная с острого периода [19, 24, 25]. Так, в остром периоде проводят терапию гиперфункции мышц на непораженной половине лица с целью коррекции ее функционального преобладания и развития асимметрии при активных движениях. В отдаленном периоде частой проблемой является постпаралитический синдром, обусловленный формированием повышенного мышечного тонуса, развитием патологических синкинезий и непроизвольных мышечных сокращений в покое. В данный период проводят БТ уже обеих половин лица с целью коррекции патологических насильственных и содружественных движений, достижения симметрии как в покое, так и при активной мимике. Кроме того, БТ позволяет справиться с различными трудностями, возникающими с глазом на пораженной стороне [26–29]. Например, при выраженном лагофталме инъекция ботулинотоксина в мышцу, опускающую верхнее веко, позволяет избежать ушивания глазной щели, а для коррекции слезотечения проводят инъекции в слезную железу. Преимущества мето-

дики БТ: локальное действие препарата, простота выполнения и малоинвазивность манипуляций, быстрый, длительный и обратимый эффект, а также практически полное отсутствие побочных эффектов.

Открытым остается вопрос об эффективности БТ с целью коррекции асимметрии лица при центральном прозопарезе: исследований, в которых была бы изучена эффективность метода, не найдено.

Для изучения эффективности БТ и разработки комплексной программы реабилитации при ЦП в Научном центре неврологии проводится контролируемое исследование с участием пациентов, перенесших инсульт. В качестве рабочей гипотезы нашего исследования и цели для БТ сформулировано снижение гиперфункции мимических мышц на интактной половине лица для формирования оптимальных условий равномерного восстановления.

Клинический пример

Пациент К. 18 лет обратился в ФГБНУ НЦН в октябре 2021 г. с жалобами на слабость и повышение мышечного тонуса в правых конечностях, речевые нарушения, асимметрию лица.

Из анамнеза известно, что в январе 2021 г. пациент перенес перелом правой ключицы, в связи с чем был проведен металлостеосинтез. В марте 2021 г. на фоне физической нагрузки появилась резкая боль в шее и надключичной области справа, пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства, где диагностировано повреждение подключичной артерии с образованием аневризмы и массивной гематомы надключичной области. Проведено экстренное оперативное лечение: эвакуация гематомы с лигированием аневризмы, в послеоперационном периоде развился ишемический инсульт в левом полушарии головного мозга с формированием грубого правостороннего гемипареза, грубой моторной афазии, выраженной асимметрии лица.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в октябре 2021 г. выявлены обширные постинфарктные изменения в сером

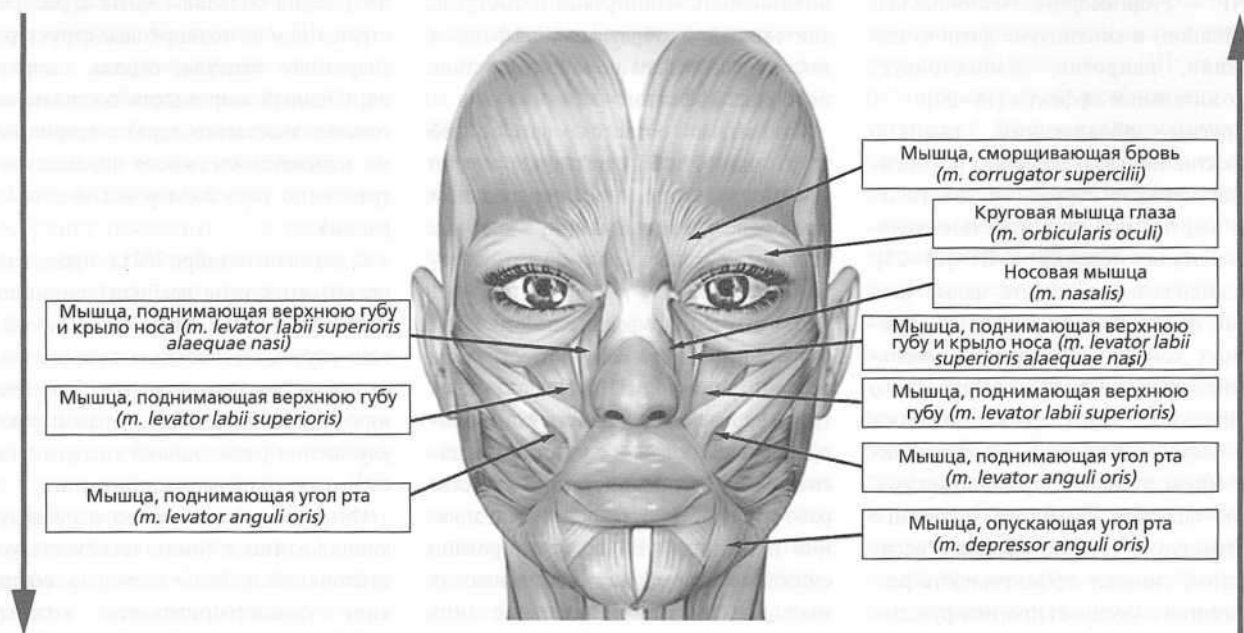
и прилежащем белом веществе лобно-теменно-височной области левого полушария большого мозга с распространением на подкорковые структуры (наружная капсула, ограда, скорлупа, бледный шар вплоть до таламуса, головка хвостатого ядра) с вторичными изменениями левого пирамидного тракта (по типу валлеровской дегенерации).

С марта по октябрь 2021 г. проведено несколько курсов реабилитационного лечения с положительной динамикой в виде улучшения паттерна и увеличения скорости, дистанции ходьбы, увеличения объема движений в правой руке, улучшения речи, однако с сохранением выраженной асимметрии лица.

Объективно при первом и последующих визитах в соматическом статусе отклонений не было выявлено: состояние удовлетворительное, кожные покровы и слизистые оболочки нормальной влажности и окраски, дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, частота дыхательных движений – 16 в 1 минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные, артериальное давление – 110/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений – 72 уд/мин. Язык не обложен. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Мочепускание безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При оценке неврологического статуса (визит № 1, 21.10.2021): умеренная моторная афазия. В месте, времени и собственной личности ориентирован. Фон настроения ровный. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Обоняние сохранено (со слов пациента). Поля зрения не нарушены. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Чувствительных нарушений на лице нет. Сила жевательной мускулатуры не снижена. Центральный правосторонний прозопарез: асимметрия лица в покое: сглажена правая носогубная складка, опущен угол рта, опущена правая ноздря. При выполнении мимических проб отмечается избыточное сокращение мышц левой половины лица и слабость мышц правой половины лица (табл. 1, рис. 1).

Рис. 1. Схема патологического паттерна асимметрии лица пациента К.



Легкая дизартрия. Дисфагии, дисфонии нет. Язык по средней линии. Рефлекс Маринеску–Радовичи справа. Правосторонний гемипарез: умеренный в проксимальных отделах руки, выраженный в кисти, легкий в проксимальных отделах ноги, умеренный в стопе. Мышечный тонус повышен по спастическому типу в правых конечностях с формированием приведения и сгибания в плечевом суставе, пронации предплечья, сгибания в лучезапястном суставе и проксимальных фалангах 2-го и 3-го пальцев кисти, сгибания 2–5-го пальцев стопы. Сухожильные рефлексы выше справа. Кистевой аналог Россолимо и рефлекс Бабинского справа. Походка паретическая, без опоры.

Основной диагноз: (I69.3) последствия нарушения мозгового кровообращения с формированием инфар-

кта в левом полушарии головного мозга от 27.03.2021. Умеренный правосторонний спастический гемипарез. Комплексная моторная афазия умеренной степени выраженности с акустико-мнестическим компонентом. Последствия перелома правой ключицы с металлоостеосинтезом от 01.2021. Последствия лигирования правой подключичной артерии в дистальном отделе по поводу аневризмы от 26.03.2021.

В курсе реабилитационного лечения выполнено введение ботулинического токсина типа А (БТА) в мышцы правой руки и ноги с целью коррекции спастичности. Для увеличения объема активных движений, улучшения ходьбы и тренировки двигательных функций правой кисти проводились занятия ЛФК, а также терапия речевых нарушений в ходе логопедических занятий.

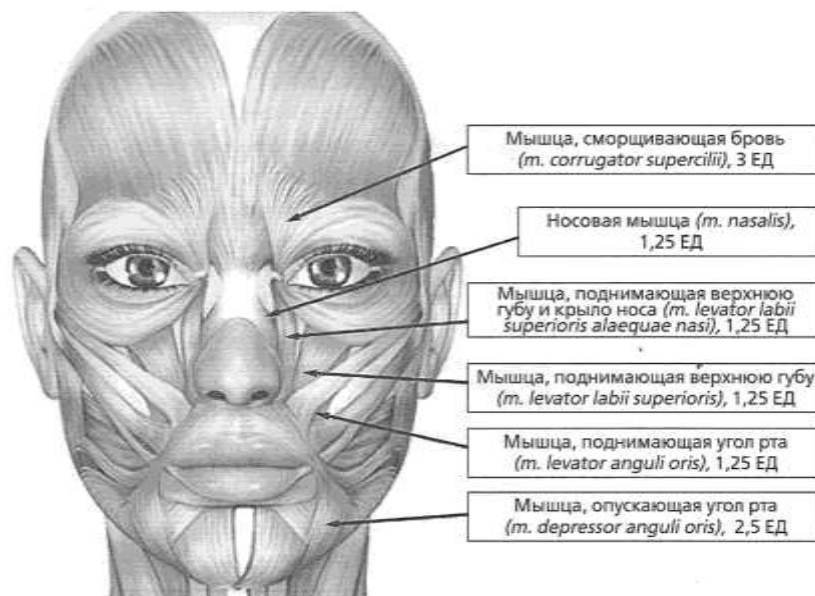
В рамках реабилитационного лечения асимметрии лица пациент был обучен комплексной лечебной гимнастике, включавшей упражнения с функциональными компонентами, нацеленными на восстановление двигательной активности при приеме пищи, артикуляции и выражении эмоций, также выдан дневник самоконтроля для достижения регулярности и полноты выполнения упражнений. С целью снижения гиперфункции интактных мышц на условно здоровой (левой) половине лица и формирования равномерных условий для восстановления 21.10.2021 проведена БТ по нижеследующему протоколу.

В качестве лекарственного препарата использован Ксеомин (ботулинический токсин, продуцируемый штаммом бактерии *Clostridium Botulinum* типа А, свободный от комплексо-

Таблица 1. Визит 1: детализация патологического паттерна асимметрии лица пациента К.

Справа слабость в мышцах	Слева гиперфункция мышц
Мышца, поднимающая верхнюю губу и крыло носа (<i>m. levator labii superioris alaequae nasi</i>)	Мышца, сморщивающая бровь (<i>m. corrugator supercillii</i>) Круговая мышца глаза (<i>m. orbicularis oculi</i>) Носовая мышца (<i>m. nasalis</i>)
Мышца, поднимающая верхнюю губу (<i>m. levator labii superioris</i>)	Мышца, поднимающая верхнюю губу и крыло носа (<i>m. levator labii superioris alaequae nasi</i>)
Мышца, поднимающая верхнюю губу (<i>m. levator labii superioris</i>)	Мышца, поднимающая верхнюю губу (<i>m. levator labii superioris</i>)
Мышца, поднимающая угол рта (<i>m. levator anguli oris</i>)	Мышца, поднимающая угол рта (<i>m. levator anguli oris</i>)
	Мышца, опускающая угол рта (<i>m. depressor anguli oris</i>)

Рис. 2. Точки введения Ксеомина пациенту К.



образующих белков), согласно прилагаемой инструкции. Флакон 100 ЕД Ксеомина восстановлен 4,0 мл 0,9%-ного физраствора с расчетом 0,1 мл – 2,5 ЕД. Инъекции выполнялись по анатомическим ориентирам шприцами с несъемной иглой 0,33 мм (29G) × 12,7 мм. Всего в мимические мышцы правой половины лица введено 10,5 ЕД Ксеомина (табл. 2, рис. 2).

На протяжении последующих 17 недель пациент регулярно занимался предложенным комплексом специализированной лечебной гимнастики для лица: все занятия проводились с использованием зрительной обратной связи (зеркала) 6 дней в неделю с одним выходным. Продолжительность каждого занятия составляла не менее 40 минут.

Еженедельно проводился контроль правильности и регулярности выполнения упражнений по видео-связи с врачом. Согласно дневнику самоконтроля, всего выполнено 102 занятия.

В табл. 3 приведены результаты оценки функций лица по специализированным шкалам в соответствии с датами контрольных визитов.



















Таблица 2. Протокол введения Ксеомина в мышцы лица пациента К. [30]

Название мышц	Ксеомин	
	Интервалы, ЕД	Выполненная доза, ЕД
Мышца, сморщивающая бровь (<i>m. corrugator supercilii</i>)	2,5–5 ЕД	3
Носовая мышца (<i>m. nasalis</i>)	1,25–2,5 ЕД	1,25
Мышца, поднимающая верхнюю губу и крыло носа (<i>m. levator labii superioris alaeque nasi</i>)	1,25–2,5 ЕД	1,25
Мышца, поднимающая верхнюю губу (<i>m. levator labii sup.</i>)	1,25–2,5 ЕД	1,25
Мышца, поднимающая угол рта (<i>m. levator anguli oris</i>)	1,25–2,5 ЕД	1,25
Мышца, опускающая угол рта (<i>m. depressor anguli oris</i>)	1,25–2,5 ЕД	2,5

Таблица 3. Результаты оценки функций лица пациента К. по специализированным шкалам в динамике

Разделы шкал	Визит 1 (21.10.2021) до реабилитационного лечения	Визит 2 (10.11.2021) развитие эффекта БТА	Визит 3 (16.02.2022) после окончания действия БТА
Лицевая шкала (FaCE – Facial Clinimetric Evaluation Scale)			
Общий балл	85,00	88,33	93,33
Индекс дисфункции лица (The Facial Disability Index)			
Физическая функция	80,00	85,00	85,00
Социальная функция	72,00	76,00	80,00
Шкала оценки прозопареза 2.0 (Facial Nerve Grading System 2.0)			
Общий балл	12 – умеренный прозопарез (III степень)	10 – умеренный прозопарез (III степень)	7 – легкий прозопарез (II степень)
Саннибрукская система оценки лица (Sunnybrook Facial Grading System 2.0)			
Общий балл	57	74	82

Таблица 4. Результаты мимических проб у пациента К. в динамике

Мимические пробы	Визит 1 (21.10.2021) до реабилитационного лечения	Визит 2 (10.11.2021) развитие эффекта БТА	Визит 3 (16.02.2022) после окончания действия БТА
Лицо в покое			
«Зажмурить глаза»			
«Губы трубочкой»			
«Наморщить нос»			
«Широко улыбнуться, оскалив зубы»			
«Опустить нижнюю губу» (сказать букву «Ы»)			

Обсуждение

В представленном клиническом случае пациента К., перенесшего тяжелый инсульт, в первую очередь приведена иллюстрация индивидуального подхода в постановке реабилитационных целей и их достижения с помощью относительно несложных методов. С учетом локализации и размеров очага инсульта, наличия признаков валлеровской дегенерации при МРТ, позднего восстановительного периода, в котором угасают процессы восстановления, прогноз на улучшение нарушенных функций был крайне сомнительным.

На консультации пациента при первом визите помимо прочего выявлен его запрос на улучшение симметрии лица, следствием чего стало определение оптимальных путей и сроков достижения такой цели с учетом принципов нейрореабилитации. Был разработан индивидуальный план комплексной лечебной гимнастики, включавший упражнения для тренировки функций артикуляции, выражения эмоций и приема пищи с обязательным использованием визуальной обратной связи и реализацией внешнего (врач) и самостоятельного (дневник) контроля в течение курса реабилитации. С целью создания благоприятных условий для восстановления функций и профилактики развития патологических двигательных паттернов пациенту была проведена БТ мышц условно здоровой стороны лица.

В течение второго визита (на 20-й день после инъекций – пик развития эффекта БТА) с помощью специализированных шкал были оценены качество жизни и двигательная активность лица, проведена видеосъемка мими-

ческих проб. В результате отмечено улучшение показателей по сравнению с оценкой, проведенной до начала реабилитационных мероприятий для лица. Улучшилась симметрия покоя, нормализовалась функция мимических мышц на интактной стороне и повысилась двигательная активность мышц лица со стороны пареза.

Слева уменьшилась гиперфункция мышц: сморщивающей бровь (*m. corrugator supercilii*), носовой мышцы (*m. nasalis*), поднимающей верхнюю губу и крыло носа (*m. levator labii superioris alaequae nasi*), поднимающей верхнюю губу (*m. levator labii sup.*), поднимающей угол рта (*m. levator anguli oris*) и опускающей угол рта (*m. depressor anguli oris*). Благодаря этому увеличился объем движений в мышцах поднимающей верхнюю губу (*m. levator labii sup.*) и поднимающей угол рта (*m. levator anguli oris*) справа. При анализе показателей шкал отмечено их улучшение (увеличение суммы баллов) при сравнении с первичным осмотром (табл. 3).

После угасания эффекта от БТА (на 102-й день после инъекций) при третьем осмотре отмечено улучшение показателей шкал и мимических проб по сравнению как с оценкой при первом визите, так и с результатами осмотра при втором визите (табл. 4). В мышцах: поднимающей верхнюю губу и крыло носа (*m. levator labii superioris alaequae nasi*), поднимающей верхнюю губу (*m. levator labii sup.*), поднимающей угол рта (*m. levator anguli oris*), правой половины лица; увеличились сила сокращения и объем движений; в мимических мышцах левой половины лица функция осталась нормальной, не наблюдалось усиления до гиперфункции. Улучшилась симметрия покоя,

улыбка стала более ровной, отмечено улучшение артикуляции за счет увеличения силы мышц нижней порции лица. Анализ результатов оценки с помощью шкал показал дальнейшее улучшение по сравнению с результатами как первого, так и второго осмотров (табл. 3).

Заключение

Использованный в нашей работе комплекс мероприятий позволил достичь улучшения симметрии в покое и увеличения объема активных движений на пораженной стороне лица у пациента К.

Показана эффективность использования препарата Ксеомин в формировании благоприятных условий для равномерного восстановления двигательных функций мышц лица, при этом удалось избежать формирования патологических двигательных феноменов.

Безусловно требуется продолжение накопления данных в исследованиях, направленных на изучение эффективности БТ и разработку комплексной программы реабилитации при ЦП с целью улучшения исходов реабилитации пациентов.

Согласие пациента. Информированное согласие на фото- и видеосъемку от пациента К. получено.

Финансирование. Государственное бюджетное финансирование в рамках текущей НИР ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Funding. State budget financing within the framework of the current research in the Scientific Center of Neurology.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nor A.M., Davis J., Sen B., et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet. Neurol.* 2005;4(11):727–34. Doi: 10.1016/S1474-4422(05)70201-5.
- Yew K.S., Cheng E.M. Diagnosis of acute stroke. *Am. Fam. Physician.* 2015;91(8):528–36.
- House J.W., Brackmann D.E. Facial nerve grading system. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1985;93(2):146–47. Doi: 10.1177/019459988509300202.
- Vrabec J.T., Backous D.D., Djalilian H.R., et al. Facial Nerve Disorders Committee. Facial Nerve Grading System 2.0. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;140(4):445–50. Doi: 10.1016/j.otohns.2008.12.031.
- Neely J.G., Cherian N.G., Dickerson C.B., Nedzelski J.M. Sunnybrook facial grading system: reliability and criteria for grading. *Laryngoscope.* 2010;120(5):1038–45. Doi: 10.1002/lary.20868.
- Kahn J.B., Gliklich R.E., Boyev K.P., et al. Validation of a patient-graded instrument for facial nerve paralysis: the FaCE scale. *Laryngoscope.* 2001;111(3):37–98.
- Tavares-Brito J., Fonseca A.C., Torres R.P., et al. Facial Clinimetric Evaluation Scale and Synkinesis Assessment Questionnaire Translation into Brazilian Portuguese: A Validation Study. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2020;24(1):e24–30.

8. Van Swearingen J.M., Brach J.S. The Facial Disability Index: reliability and validity of a disability assessment instrument for disorders of the facial neuromuscular system. *Phys Ther.* 1996;76(12):1288–98; discussion 1298–300. doi: 10.1093/pt/76.12.1288.
9. Özden F., Karaman Ö.N., Tuğay N., et al. The reliability and validity of the Turkish version of the Facial Disability Index. *Disabil Rehabil.* 2022;44(1):148–57. doi: 10.1080/09638288.2020.1762768.
10. Bylund N., Hultcrantz M., Jonsson L., Marsk E. Quality of Life in Bell's Palsy: Correlation with Sunnybrook and House-Brackmann Over Time. *Laryngoscope.* 2021;131(2):E612–8.
11. URL: <https://www.neurology.ru/reabilitaciya/centr-validacii-mezhdunarodnyh-shkal-i-oprosnikov>
12. Konecny P., Eflmark M., Horak S., et al. Central facial paresis and its impact on mimicry, psyche and quality of life in patients after stroke. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158(1):133–37. Doi: 10.5507/bp.2013.014.
13. Chang W.H., Sohn M.K., Lee J., et al. Impact of central facial palsy and dysarthria on quality of life in patients with stroke: The KOSCO study. *NeuroRehabilitation.* 2016;39(2):253–59. Doi: 10.3233/NRE-161355.
14. Tavares-Brito J., van Veen M.M., Dusseldorp J.R., et al. Facial Palsy-Specific Quality of Life in 920 Patients: Correlation With Clinician-Graded Severity and Predicting Factors. *Laryngoscope.* 2019;129(1):100–4. Doi: 10.1002/lary.27481.
15. Volk G.F., Steinerstauch A., Lorenz A., et al. Facial motor and non-motor disabilities in patients with central facial paresis: a prospective cohort study. *J Neurol.* 2019;266(1):46–56. Doi: 10.1007/s00415-018-9099-x.
16. Vaughan A., Gardner D., Miles A., et al. A Systematic Review of Physical Rehabilitation of Facial Palsy. *Front Neurol.* 2020;11:222. Doi: 10.3389/fneur.2020.00222.
17. Correction to: Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2017;48(2):e78. Doi: 10.1161/STR.000000000000120. Erratum for: *Stroke.* 2016;47(6):e98–169.
18. Черникова Л.А., Пирадов М.А., Супонева Н.А. и др. Высокотехнологичные методы нейрореабилитации при заболеваниях нервной системы. *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей.* Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян. М., 2015. С. 274–331. [Chernikova L.A., Piradov M.A., Suponeva N.A. High-tech methods of neurorehabilitation in diseases of the nervous system. *Neurology of the 21st century: diagnostic, therapeutic and research technologies. Guide for doctors.* Ed. by M.A. Piradov, S.N. Illarioshkin, M.M. Tanashyan. M., 2015. P. 274–331. (In Russ.).]
19. Garro A., Nigrovic L.E. Managing Peripheral facial Palsy. *Ann. Emerg. Med.* 2018;71(5):618–24. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.08.039.
20. Завалий Л.Б., Петриков С.С., Рамазанов Г.Р. и др. Современные подходы к лечению и реабилитации пациентов с невропатией лицевого нерва. *Вестник восстановительной медицины.* 2020;2(96):59–67. [Zavaly L.B., Petrikov S.S., Ramazanov G.R. et al. Modern approaches to the treatment and rehabilitation of patients with neuropathy of the facial nerve. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny.* 2020;2(96):59–67. (In Russ.).]
21. Van Landingham S.W., Diels J., Lucarelli M.J. Physical therapy for facial nerve palsy: applications for the physician. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(5):469–75. Doi: 10.1097/ICU.0000000000000503.
22. Brashear A., Spasticity: diagnosis and management. 2nd ed. N.-Y.: Demos Medical Publishing, LLC. 2016.
23. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, A.o.C.P.I. *Neurology. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines.* London: RCP, 2009.
24. Hatem, S.M., Saussez G., Della Faille M., et al. Bleyenheuft, Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:442.
25. Cooper L., Lui M., Nduka C. Botulinum toxin treatment for facial palsy: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017;70(6):833–41. Doi: 10.1016/j.bjps.2017.01.009.
26. Heydenrych I. The Treatment of Facial Asymmetry with Botulinum Toxin: Current Concepts, Guidelines, and Future Trends. *Indian J Plast Surg.* 2020;53(2):219–29. doi: 10.1055/s-0040-1715189.
27. Завалий Л.Б., Петриков С.С., Рамазанов Г.Р., Чехонацкая К.И. Ботулинотерапия при невропатии лицевого нерва. *Российский неврологический журнал.* 2020;25(1). [Zavaly L.B., Petrikov S.S., Ramazanov G.R., Chekhonatskaya K.I. Botulinum therapy for neuropathy of the facial nerve. *Rossiiskii neurologicheskii zhurnal.* 2020;25(1). (In Russ.).] Doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-1-23-28.
28. Rahman I., Sadiq S.A. Ophthalmic management of facial nerve palsy: a review. *Surv Ophthalmol.* 2007;52(2):121–44. Doi: 10.1016/j.survophthal.2006.12.009.
29. Сахсанова Е.В., Орлова О.Р. Применение ботулотоксина типа А при поражении лицевого нерва. *Вестник эстетической медицины.* 2013;12(3):35–43. [Saksonova E.V., Orlova O.R. The use of botulinum toxin type A in the defeat of the facial nerve. *Vestnik esteticheskoi meditsiny.* 2013;12(3):35–43. (In Russ.).]
30. Йост Вольфганг. Иллюстрированный атлас инъекционного использования ботулинического токсина. М., 2011. 263 с. [Jost Wolfgang. An illustrated atlas of the injectable use of botulinum toxin. M., 2011. 263 p. (In Russ.).]

Поступила / Received: 28.02.2021
Принята в печать / Accepted: 21.03.2021

Автор для связи: Наталья Александровна Супонева, д.м.н., член-корреспондент РАН, главный науч. сотр., зав. отделением нейрореабилитации и физиотерапии, Научный центр неврологии, Москва, Россия; nasu2709@mail.ru

Corresponding author: Natalya A. Suponeva, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physical Therapy, Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia; nasu2709@mail.ru

ORCID / Scopus Author ID:

- А.А. Римкевичус (Rimkevichus A.A.), <https://orcid.org/0000-0001-6967-2022>
 Р.Х. Люкманов (Lyukmanov R.Kh.), <https://orcid.org/0000-0002-8671-5861>; Scopus Author ID: 57188594033
 Е.В. Шалиманова (Shalimanova E.V.), <https://orcid.org/0000-0003-1245-0095>
 Р.К. Шихкеримов (Shikhkerimov R.K.), <https://orcid.org/0000-0002-3422-5967>
 Е.В. Гнедовская (Gnedovskaya E.V.), <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>
 Н.А. Супонева (Suponeva N.A.), <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

© А.В. Таранцова, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.3.91-98>

Особенности ведения и наблюдения «трудного» коморбидного пациента преклонного возраста с осложнениями COVID-19: клинический пример

А.В. Таранцова

Областной Центр здоровья МБУЗ «Городская поликлиника № 10», Ростов-на-Дону, Россия

Features of the management and follow-up of a "difficult" comorbid elderly patient with COVID-19 complications: a clinical case

A.V. Tarantsova

Regional Health Center "City Polyclinic № 10 of Rostov-on-Don", Rostov-on-Don, Russia

Обоснование. Вирус SARS-CoV-2, проникая через дыхательные пути, оказывает полисистемное воспаление и поражение многих органов и тканей организма человека. В 2020 г. появился термин «Long-COVID», а также рекомендации NICE по его ведению, в октябре 2021 г. ВОЗ дала официальное определение «постковидного синдрома». Однако на сегодняшний день большинство вопросов, связанных с течением заболевания и прогнозом после перенесенной новой коронавирусной инфекции, остается открытыми.

Описание клинического случая. Приводится клинический случай наблюдения за пациентом преклонного возраста с проявлением COVID-19 в виде комбинированного поражения бронхолегочной (вирусная пневмония, КТ-2, 40% поражения), сердечно-сосудистой (вирусный миокардит и кардиомиопатия с развитием пароксизмальной тахисистолической формы фибрилляции предсердий), мочеполовой систем (острая задержка мочи на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы), кожи (вирусная экзантема). С учетом тяжести постковидного соматического состояния пациента потребовался длительный (более полугодя) период стабилизации и реабилитации для успешного проведения планового хирургического урологического лечения и повышения качества жизни «трудного» больного.

Заключение. Представленный клинический случай показывает, что для облегчения течения заболевания и преодоления последствий перенесенной инфекции COVID-19 (индивидуальных в каждом конкретном случае) рекомендуется использование антигипоксантов-антиоксидантов и препаратов метаболического действия.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), осложнения и постковидный синдром («Long-COVID»), преклонный (старческий) возраст, острая задержка мочи, фибрилляция предсердий, антигипоксанты, антиоксиданты и метаболические препараты

Для цитирования: Таранцова А.В. Особенности ведения и наблюдения «трудного» коморбидного пациента преклонного возраста с осложнениями COVID-19: клинический пример. Фарматека. 2022;29(3):91–98. doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.91-98

Background. The SARS-CoV-2 virus, penetrating through the respiratory tract, causes polysystemic inflammation and damage to many organs and tissues of the human body. In 2020, the term "Long-COVID" appeared, as well as NICE recommendations for its management; in October 2021, WHO gave the official definition of "post-COVID-19 syndrome". To date, however, most questions related to the course of the disease and prognosis after a new coronavirus infection have remained open.

Description of the clinical case. A clinical case of observation of an elderly patient with the manifestation of COVID-19 in the form of a combined lesion of the bronchopulmonary (viral pneumonia, CT-2, 40% lesion), cardiovascular (viral myocarditis and cardiomyopathy with the development of paroxysmal tachysystolic atrial fibrillation), genitourinary system (acute urinary retention against the background of benign prostatic hyperplasia), and skin (viral exanthema) is presented. Taking into account the severity of the patient's post-COVID-19 somatic condition, a long-term (more than six months) period of stabilization and rehabilitation was required for successful planned surgical urological treatment and improving the quality of life of the «difficult» patient.

Conclusion. The presented clinical case shows that the use of antihypoxants-antioxidants and metabolic drugs is recommended in order to alleviate the course of the disease and overcome the consequences of the COVID-19 infection (individual in each case).

Keywords: new coronavirus infection (COVID-19), complications and post-COVID syndrome ("Long-COVID"), elderly (senile) age, acute urinary retention, atrial fibrillation, antihypoxants, antioxidants and metabolic drugs

For citations: Tarantsova A.V. Features of the management and follow-up of a «difficult» comorbid elderly patient with COVID-19 complications: a clinical case. Pharmateca. 2022;29(3):91–98. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.91-98

Обоснование

Уже с начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (объявленной Всемирной организацией здравоохранения 11.03.2020)

практикующие врачи и ученые всего мира обнаружили, что, проникая через дыхательные пути (АПФ2-рецепторы), вирус SARS-CoV-2 поражает многие системы, кроме

бронхолегочной, сердечно-сосудистой, нервную, мочевыделительную системы (почки), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), кожу, ее придатки (волосы) и др. Основные сложные

патогенетические механизмы коронавирусного воздействия и полисистемного воспаления: «цитокиновый шторм», эндотелиальная и митохондриальная дисфункции, неспецифический системный васкулит, гиперкоагуляция, гиперактивация макрофагов, оксидативный стресс, фиброз легочной ткани и гипоксия-ишемия всех органов, электролитные нарушения и т.д. [1–3].

За 2 года пандемии COVID-19 неоднократно менялись схемы лечения (15 российских версий временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, 5 версий по ведению беременных), разрабатываются и регистрируются новые лекарственные препараты (в т.ч. на основе моноклональных и вируснейтрализующих антител) и средства специфической профилактики (5 российских вакцин для взрослых и 1 вакцина для детей 12–17 лет), обновляются рекомендации по реабилитации после COVID-19 (общества реабилитологов, кардиологов, терапевтов), лучевой диагностике, питанию при самоизоляции, утверждены календари профилактических прививок и вакцинации по эпидпоказаниям у детей, особенности и противопоказания к вакцинации; алгоритмы амбулаторного ведения пациентов с бессимптомной и легкой формами COVID-19 и дистанционного консультирования [3].

В 2020 г. появились термин «Long-COVID» и рекомендации NICE по его ведению, в октябре 2021 г. ВОЗ дала официальное определение «постковидный синдром» [4, 5].

Однако и на настоящий момент большинство вопросов, связанных с течением заболевания и прогнозом после перенесенной новой коронавирусной инфекции, остаются неизвестными.

Цель описания настоящего клинического случая: акцентировать внимание коллег на уникальном сочетании многообразия (разнообразия) индивидуальных клинических проявлений и осложнений COVID-19 у коморбидного пациента преклонного (старческого) возраста, обосновать практическую необходимость использования антиоксидантов-антигипоксантов и метабо-

лической терапии на всех этапах длительной постковидной реабилитации.

Клинический случай

В январе–феврале 2021 г. мужчина 79 лет (без вредных привычек, физически активный, гипертоник, с наличием доброкачественной гиперплазии предстательной железы [ДГПЖ], идиопатической тромбоцитопении и эозинофилии, с холецистэктомией в анамнезе) дважды отметил необъяснимые колебания артериального давления – АД (подъемы АД до 180/100 мм рт.ст.) и учащения сердцебиения (до 150 уд/мин, сопровождаемые снижением АД до 100/60 мм рт.ст.) на фоне регулярной антигипертензивной терапии (фиксированная комбинация амлодипина с периндоприлом 5/4 мг). Одновременно с кардиологическими жалобами появились зудящие папулезно-пятнистые высыпания на коже передней поверхности правой голени, которые уменьшились на фоне почти 2-недельного самолечения (антисептики, топические глюкокортикостероиды, ксероформ, дарсонваль).

Также пациент стал редко и сухо покашливать (что больше беспокоило его родственников-медработников) и с учетом эпидобстановки начал принимать умифеновир (Арбидол) нерегулярно.

Пациент пожаловался родственникам на невозможность мочеиспускания, «жжение» и «распирание» в области мочевого пузыря 10.02.2021. Ночью 11.02.2021 в порядке самообращения он поступил с острой задержкой мочи (ОЗМ) в хирургическое отделение ЦРБ, где дежурные хирурги (ординаторы) на протяжении часа безуспешно пытались провести катетеризацию мочевого пузыря (при этом вызвав уретральное кровотечение). Утром 11.02.2021 врачом-урологом была проведена эпицистостомия.

Проведено минимальное предоперационное обследование при оформлении в стационар по экстренным показаниям:

Общий анализ крови (ОАК) ночью 11.02.21: лейкоциты – $9,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,65 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 142 г/л, гематокрит – 38,2%, тромбоциты – $134 \times 10^9/\text{л}$;

Электрокардиография (ЭКГ): частота сердечных сокращений (ЧСС) – 66 уд/мин, синусовый ритм, элетрическая ось сердца (ЭОС) – влево без острой патологии.

Биохимия утром 11.02.21: повышены уровни мочевины (9,2 ммоль/л), креатинина (146 мкмоль/л), преренальная азотемия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 38,6 мл/мин/1,73 м² (хроническая болезнь почек 3Б-стадии или признаки острой почечной недостаточности на фоне ОЗМ!), аспартатаминотрансфераза – АСТ (39,2 ЕД/л), общий билирубин (43,7 мкмоль/л), в норме глюкоза (5,7 ммоль/л) и аланинаминотрансфераза – АЛТ (35,1 ЕД/л);

Ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря – диффузные изменения в паренхиме почек, увеличение предстательной железы – ПЖ (64,3 см³), расширение чашечно-лоханочной системы обеих почек, значительное количество мочи в мочевом пузыре (875 см³).

После эпицистостомии в послеоперационный период отмечена выраженная гематурия (по катетеру Фолея в мочеприемник), проведены перевязки, промывание катетера, антибактериальная и спазмолитическая терапия. Объективно пациент ощущал выраженную общую слабость (уставал от сидения в постели при приеме пищи), гипотонию (90/60 мм рт.ст.).

Случайная рентгенограмма легких, сделанная при поступлении ночью 11.02.21, была потом описана как «с двух сторон в нижних отделах снижение пневматизации, корни легких свободны, срединная тень не расширена. Подозрение на полисегментарную пневмонию, рентген-контроль». Клиники пневмонии не было (кроме сухого покашливания около недели), однако через 2–3 дня после операции у пациента поднялась температура тела до 38–38,5°C, сухой кашель стал частым, интенсивным.

После нескольких инфузий растворов, содержащих меглюмина натрия суццинат (Реамберин) и инозин+меглюмин+метионин+никотинамид+янтарная кислота (Ремаксол), пациент отмечал улучшение общего состояния,

снижение температуры, появление сил и бодрости, стабилизацию АД.

Лабораторный контроль от 15.02.2021 выявил снижение уровня гемоглобина (123 г/л) и числа эритроцитов ($4,08 \times 10^{12}$ /л), лейкопению ($2,6 \times 10^9$ /л), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (нейтрофилы – 45,3%, палочкоядерные лейкоциты – 7%, сегментоядерные лейкоциты – 42%, лимфоциты – 21,3%, моноциты – 23,2%, эозинофилы – 9,2%), традиционно низкий уровень тромбоцитов (136×10^9 /л), СОЭ – 7 мм/ч (норма); нормализацию уровня общего билирубина (20,8 ммоль/л), мочевины (7,5 ммоль/л), креатинина (81 мкмоль/л), начальное снижение СКФ – 78,7 мл/мин/1,73 м², повышение уровней АЛТ (59 ЕД/л), АСТ (66,3 ЕД/л), калия (6,8 ммоль/л), глюкозы (6,6 ммоль/л), низкий уровень железа (7,2 мкмоль/л), уровни кальция, натрия, альбумина в норме.

При самоконтроле глюкометром имело место повышение глюкозы до 10 ммоль/л.

Описание назначенной 15.02.2021 спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СКТ ОГК): «в легких с 2 сторон в различных сегментах субплеврально и в прикорневых зонах участки снижения пневматизации по типу «матового стекла». Заключение: КТ-признаки перенесенной двусторонней пневмонии».

Пациент был осмотрен врачом терапевтического отделения (не было ни хрипов в легких, ни одышки, ни снижения сатурации) и врачом-инфекционистом. Учтя появившуюся лимфопению в ОАК, фебрильную температуру, результаты описания КТ легких, преклонный возраст, принято решение перевести пациента из хирургического отделения в инфекционное для ПЦР (полимеразная цепная реакция)-диагностики и дальнейшего лечения. Взятые 16.02.2021 мазки из носоглотки обнаружили РНК SARS-CoV-2, и в дальнейшем пациент лечился в «красной зоне» с диагнозом: основной «U 07.1. COVID-19». Новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован в ПЦР. Осложнения: J 12.8. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести. ДН 1-й ст. Сопутствующий:

«острая задержка мочи, эпицистостомия (11.02.21). Гипертоническая болезнь III ст., медикаментозно достигнутая степень АГ 1. Риск 4».

План лечения включил (по выписке) кислородотерапию – антибиотик (цефотаксим 1,0 3 раза в сутки внутривенно – в/в струйно); дезинтоксикационную терапию глюкозо-солевыми растворами; противовоспалительную терапию (преднизолон); антикоагулянты (эноксапарин 0,6 2 раза в сутки подкожно); гастропротекторы (омепразол 20 мг 2 раза в сутки); симптоматическую терапию (нестероидные противовоспалительные средства).

Поскольку мазки из носоглотки от 24.02.2021 показали отрицательный ПЦР-результат, пациента перевели из инфекционного в терапевтическое отделение для долечивания вирусной пневмонии (СКТ ОГК от 24.02.2021 – КТ-2, двусторонняя полисегментарная пневмония до 40% поражения легких).

В анализах от 24.02.2021 обращают на себя внимание сохраняющиеся низкие уровни гемоглобина (127 г/л) и тромбоцитов (166×10^9 /л), норма эритроцитов ($4,56 \times 10^{12}$ /л) и СОЭ (10); высокий уровень АЛТ (69,2), низкий уровень калия (3,8), нормальная коагулограмма (протромбиновое время – 10,6 секунды; протромбиновый индекс (ПТИ) – 109,8, активированное частичное тромбопластиновое время – 33,6 с, международное нормализованное отношение [МНО] – 0,97).

Нужно отметить, что за время нахождения в инфекционном отделении пациент отмечал учащение сердцебиения и ему трижды за 1 день повторяли ЭКГ, но в выписных эпикризах не было упоминания о каких-либо выявленных нарушениях со стороны сердца.

В терапевтическом отделении пациент продолжал получать кислородотерапию (рО₂ – 88–93%, а на кислородной поддержке – 94–96%), а также указанные в выписке антибиотики (кларитромицин, в/в меропен), раствор Рингера, преднизолон, омепразол, фамотидин, варфарин, бисопролол, спиронолактон, фуросемид, индапамид, лозартан.

В анализах от 01.03.2021 и 09.03.2021 наблюдалось сохранение низкого

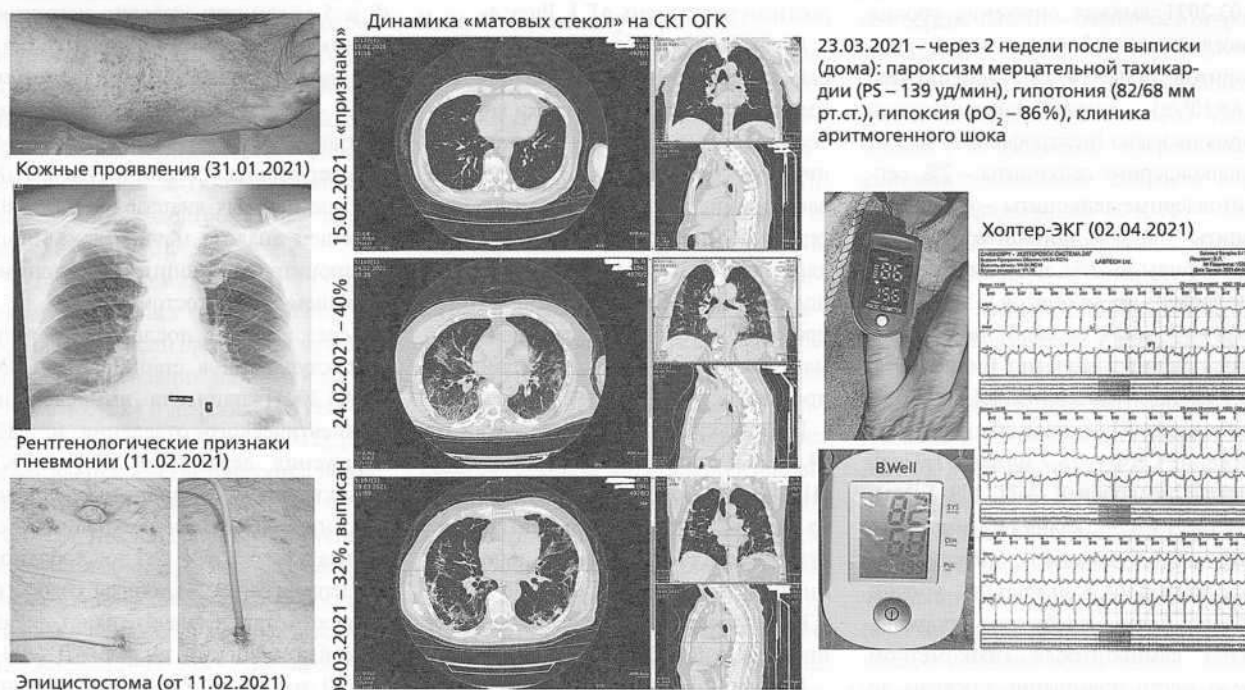
для мужчины уровня гемоглобина (120 и 109 г/л) и эритроцитов (4,21 и $3,83 \times 10^{12}$ /л), нормальная СОЭ (8 и 5 мм/ч) при высоких значениях С-реактивного белка (70,4 и 10,0 г/л), улучшение печеночных параметров (АЛТ – 57,5 и 48,8 ЕД/л), нормальная коагулограмма (но на фоне назначений варфарина уровень МНО – 1,18, что вне целевых диапазонов 2,0–3,0). В общем анализе мочи белок, много эритроцитов, лейкоцитов (объяснимо наличием эпицистостомы).

Через месяц после экстренного поступления в стационар с ОЗМ (10.03.2021) пациента выписали из терапевтического отделения (с 32% поражения легких по СКТ ОГК). Объективно в домашних условиях сохраняются низкая сатурация кислорода крови (рО₂ без кислородной поддержки 90–93%), общая слабость, усталость при незначительной физической активности, низкое АД (100–110/70 мм рт.ст.); за месяц болезни и нахождения в стационаре похудел почти на 10 кг (с 93 до 84 кг). При этом пациенту предстояла повторная урологическая операция, до которой необходимо было регулярно обрабатывать антисептиками область эпицистостомы и ежемесячно менять катетер Фолея, а также стабилизировать общее состояние после COVID-19.

Ввиду общего сохраняющегося тяжелого состояния был продуман дальнейший план лечения (родственником, являющимся врачом-терапевтом) с учетом анализов и рекомендаций при выписке:

- для коррекции гипоксии, комплексной терапии пневмонии, повышения общих резервов организма – полидигидроксифенилентисульфат натрия 2–3 капсулы 2 раза в сутки 2 недели;
- для противовоспалительного и рассасывающего действия (с учетом поражения 32% легочной ткани и ДГПЖ) – бовгниалуронидазы азоксимер (Лонгидаза) ректальные свечи по схеме № 20;
- для коррекции урологических осложнений на фоне ДГПЖ – нифурател (Макмирор) 200 мг 3 раза в сутки 7 дней (к которому был чувствителен и высеванный в стационаре из мокро-

Рис. Разнообразие COVID-19 у 80-летнего пациента (экзантема, ОЗМ, пневмония, аритмия)



Примечание. Фото из личного архива Таранцовой А.В., 2021.

ты микроб), тамсулозин 0,4 мг, финастерид 5 мг, ликопрофит 1 капсула в сутки, урологические сборы;

- для коррекции железодефицита, постгеморрагической, постинфекционной анемии – препараты железа (ферроглобин В12 1 капсула в сутки);
- для нормализации функций печени – препараты урсодезоксихолевой кислоты.

С учетом сохраняющейся артериальной гипотонии прием антигипертензивных препаратов не возобновлялся. Рацион питания был направлен на коррекцию анемии и повышение иммунитета (мясо, овощи, фрукты и т.п.). Режим физической активности также постепенно расширялся (дыхательные гимнастики, пешие прогулки около дома с увеличением длительности и пройденного расстояния).

Через 2 недели после выписки пациент превысил допустимую физическую нагрузку (принес из магазина два баллона воды по 5 л) и на следующее утро ощутил резкую слабость, потливость, бледность, одышку, гипотонию, тахикардию (АД – 90/55–60 мм рт.ст., ЧСС

до 140–150 уд/мин по электронному тонометру). Внезапный приступ длился около 6 часов и купировался после приема вегетокорректоров (Валидол), препаратов калия-магния (Аспаркам) и этилметилгидроксипиридина сукцината – ЭМГПС (Мексиприм). Через день (при визите к урологу с целью замены мочевого катетера) случился повторный эпизод тахикардии с прежней клиникой и впервые на ЭКГ официально была зарегистрирована фибрилляция предсердий (ФП): 24.03.2021 – ЧСС – 147 уд/мин, мерцательная аритмия, диффузные изменения миокарда. Стало понятно, что и накануне ФП оказалась причиной кардиогенного (аритмогенного) шока.

С того момента (23.03.2021) начал прием с антиаритмической целью бисопролола (1,25 мг 1–2 раза в сутки, низкие дозы с учетом гипотонии после выписки и обычной для пациента склонности к брадикардии – в обычном состоянии ЧСС около 60 уд/мин), прямые пероральные антикоагулянты (ривароксабан 20 мг/сут 1 месяц, затем апиксабан 5 мг 2 раза в сутки)

в комбинации с ингибиторами протонной помпы (рабепразол, пантопразол, омепразол) для защиты ЖКТ от кровотечений; продолжен прием препаратов калия-магния аспарагината (панангин-форте 1 т 3 раза в сутки 2 месяца, затем в уменьшенной дозировке), курсовой прием ЭМГПС 125 мг 3 раза в сутки 1 месяц), мeldonий (500 мг 2 раза в сутки 1 месяц), таурин 500 мг 2 раза в сутки 1 месяц, триметазидин МВ, омега-3 – 900 мг 2 капс/сут и коэнзим Q10 1 месяц (БАДы).

Пароксизм ФП купировался в течение суток, далее эпизоды ФП возникали все реже (несколько раз в неделю – в месяц – в несколько месяцев) и купировались самостоятельно (без применения пропafenона и других антиаритмиков) (см. рисунок).

В апреле–июле 2021 г. пациент прошел амбулаторное кардиологическое и предоперационное урологическое обследования (в городской поликлинике и двух лечебно-профилактических учреждениях [ЛПУ] экспертного уровня).

При регистрации обычной ЭКГ от 02.04.2021 ЧСС – 60 уд/мин, ритм

синусовый, ЭОС – влево, признаки гипертрофии левого желудочка – ЛЖ (в V5 – «двугорбый» зубец R, который никак не описан врачом функциональной диагностики).

ЭКГ от 10.07.2021 (в экспертном ЛПУ): синусовая брадикардия с ЧСС – 55 уд/мин. Признаки перегрузки левого предсердия.

При холтеровском ЭКГ-мониторировании (02.04.2021) – синусовый ритм со средней ЧСС 69 уд/мин, минимальной ЧСС – 52 уд/мин (ночной сон), атриовентрикулярная блокада II ст. 2-го типа (с последующей паузой ритма 2342 мс) и зарегистрированным затем (01.43) ритмом фибрилляции-трепетания предсердий, который длился на протяжении почти 12 часов (со средней частотой сокращений желудочков 10^7 уд/мин, максимальной частотой сокращений желудочков 155 уд/мин), также наджелудочковые экстрасистолы – всего 435, одиночные, парные (1), групповые (1).

Повторное холтеровское мониторирование (16.06.2021) не зарегистрировало эпизодов ФП: за 24 часа ЭКГ-мониторирования регистрировался синусовый ритм с минимальной ЧСС 46 (сон) и максимальной ЧСС – 104 уд/мин (стресс), средняя ЧСС – 61 уд/мин. Пауз нет. Интервалы PQ и QT в пределах нормы. Выявлены также 71 одиночная суправентрикулярная экстрасистола, 2 парных, 2 эпизода неустойчивой непароксизмальной суправентрикулярной тахикардии с ЧСС до 127 уд/мин (4 и 7 комплексов в 16.13 и 19.44), 25 одиночных, преимущественно моноформных, вентрикулярных экстрасистол. ST-T без диагностически значимой динамики.

УЗИ сердца и сонных артерий (05.04.21): сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена (ФВ – 62%), гипертрофия ЛЖ, дилатация левого предсердия, уплотнение стенок аорты и створок аортального (АК) и митрального (МК) клапанов. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа. Регургитация 0–1-й ст. на МК, 1,5 ст. на ЛА. Атеросклероз сонных артерий (слева в области бифуркации ОСА – изоэхогенная атеросклеротическая бляшка, стенозирующая про-

свет на 15%, во внутренней сонной артерии до 20%).

Эхокардиография (16.07.2021, в экспертном ЛПУ): расширение полостей обоих предсердий, гипертрофия миокарда ЛЖ выявлена, глобальная сократительная функция миокарда ЛЖ сохранена (фракция выброса [ФВ ЛЖ] – 62,3%), диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа, атеросклеротические изменения стенок аорты, склеротические изменения створок аортального и митрального клапанов, кальцинаты на АК, признаков легочной гипертензии не выявлено, регургитация 1-й степени на МК, трикуспидальном клапане и легочной артерии. Увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекса ММЛЖ.

Дуплексное сканирование артерий и вен нижних конечностей (16.07.2021, в экспертном ЛПУ): атеросклеротические изменения стенок аорты, подвздошных артерий и артерий обеих нижних конечностей. На всем протяжении регистрируется поток магистрального типа без гемодинамически значимых стенозов с удовлетворительными скоростными параметрами. Глубокие и поверхностные вены нижних конечностей проходимы на всем протяжении. Признаков тромбоза не выявлено.

В ОАК (05.04.2021) сохраняется сниженный уровень гемоглобина 120 г/л, гематокрит – 35,7%, СОЭ – 17 мм/ч, в остальном без особенностей.

В общем анализе мочи (05.04.2021): уд. вес – 1020, белок – 0,033 г/л, лейкоциты в значительном количестве, измененные эритроциты 6–8 в поле зрения, мочевиная кислота.

В бактериологическом посеве мочи на микрофлору (16.04.2021) выявлены *Enterobacter xiangfangensis* 1×10^7 КОЕ/мл и *Serratia liquefaciens* 1×10^6 КОЕ/мл (чувствительные к цефподоксиму, цефепиму, ципрофлоксацину, меропенему, цефтазидиму, пиперациллин/тазобактаму, норфлоксацину, амикацину). После антибиотикотерапии (норфлоксацин 400 мг 2 раза в сутки 20 дней) в повторном бактериологическом посеве мочи на микрофлору (26.05.2021) выявлены новые микробы, *Acinetobacter pittii* и *Enterococcus faecalis* 1×10^7 КОЕ/мл, чувствительные к раз-

ным антибиотикам (для продолжения лечения был выбран ципрофлоксацин 100 мг 2 раза в сутки). Далее 10.07.2021 были высеваны *Staphylococcus simulans* и *Enterococcus species* 1×10^7 КОЕ/мл (перед плановой урологической операцией назначено соответствующее лечение).

В биохимии крови (05.04.2021) – нарушения липидограммы (снижен уровень липопротеидов высокой плотности, повышен коэффициент атерогенности), низкий уровень железа (05.04.2021 – 11 мкмоль/л и 16.07.2021 – 9,6 мкмоль/л, при нормальном ферритине – 58,2 мкг/л), повышен α_2 -глобулин (4,7%), другие печеночные, почечные показатели, С-реактивный белок, ревматоидный фактор (РФ) в норме. К лечению добавили розувастатин 20 мг.

Гликированный гемоглобин – 6,5% (05.04.2021) и 6,4% (16.07.2021). При этом нормальные уровни инсулина и С-пептида.

В коагулограмме (05.04.2021) – незначительно повышены РФМК (4,5 мг/дл), фибрин (17,76 мг), фибриноген (4,6 г/л), снижен протромбин по Квику (72%), в норме Д-димер, АЧТВ, протромбиновое время, МНО, тромбиновое время (ТВ), ПТИ. Далее (31.07.2021) также несколько повышены РФМК, ТВ.

Онкомаркер простатоспецифический специфический антиген (норма до 4,0) – 3,142 нг/мл (05.04.2021) и 1,620 (16.07.2021).

Спирометрия (30.04.2021) – условная норма (жизненная емкость легких [ЖЕЛ] – 3,42 л, форсированная жизненная емкость легких [ФЖЕЛ] – 6,83 л, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду [ОФВ₁] – 3,41 л, ОФВ₁/ЖЕЛ – 99,69%).

СКТ ОГК (16.06.2021): КТ-картина пневмофиброза легких (состояние после перенесенной двусторонней вирусной пневмонии). КТ – 0.

СКТ ОГК (24.07.2021 – областное экспертное ЛПУ): КТ-картина остаточных явлений перенесенной вирусной пневмонии (минимально выраженные), фиброзных изменений легких, бронхоэктазов с признаками обострения в S6 нижних долей легких.

Урологические исследования показали: 15.07.2021 рентген-картину гиперплазии ПЖ. Стеноз шейки мочевого пузыря. 16.07.2021: УЗ-признаки увеличения размеров ПЖ, умеренных диффузных изменений ПЖ с участками асимметричной гиперплазии переходных зон, наличия «срединной доли», участков фиброза-кальциноза, кист ПЖ, умеренных диффузных изменений паренхимы обоех семенных пузырьков расширением полостных структур, УЗ-признаки кист обоех почек.

Несколько месяцев эпизодов нарушений ритма не возникало, и в июле 2021 г. пациент был госпитализирован в областное ЛПУ экспертного класса для выполнения плановой урологической операции (предварительно пропив очередной курс антибиотиков, согласно чувствительности, выявленной 10.07.2021 в бактериологическом посеве микрофлоры, по согласованию с урологом – фуразидин 100 мг 3 раза в сутки 7 дней, фосфомицин 3 г однократно, Д-манноза – Уронекст, 1 пакетик 7 дней) с диагнозом:

- основной диагноз: N 40. доброкачественная гиперплазия ПЖ;
- осложнение основного диагноза: N 39.0. Хроническая инфекция мочевой системы. Эпидиостостама 11.02.2021;
- сопутствовавший диагноз: I48.0. Ишемическая болезнь сердца аритмический вариант: пароксизмальная форма ФП. Гипертоническая болезнь III стадии. Степень артериальной гипертензии – 2. Гиперхолестеринемия. Риск 4 (высокий). Хронической сердечной недостаточности – ХСН I. N 28.1. Мелкие кисты обоех почек. J12.8. Состояние после перенесенной двухсторонней полисегментарной пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 от 02.2021. E16.8. Нарушенная гликемия натощак I70.9. Генерализованный атеросклероз. Атеросклероз сосудов нижних конечностей, гемодинамически незначимый. Атеросклероз брахиоцефальных артерий, гемодинамически незначимый.

Накануне плановой урологической операции в стационаре (на фоне стресса) вновь возник пароксизм ФП

тахии-, брадисистолической форм, ср., ЧСС=81 уд/мин (44–113 уд/мин), который купировали в/в капельным введением амиодарона 450 на 200 мл физраствора, и на следующий день пациенту была проведена уретроцистоскопия, трансуретральная лазерная энуклеация простаты (под спинальной анестезией).

Прижизненное патологоанатомическое исследование тканей ПЖ (удаленных при операции) показало аденоматозно-мышечную гиперплазию, железистый вариант строения с очаговым фиброзом стромы, с очагами постатрофической гиперплазии, атрофичными железами, отдельными кистозно расширенными железами, наличием в просвете части желез кристаллоидов и кальцификатов, с очаговым хроническим воспалением.

В отделении пациент получал антибактериальную (амикацин 0,5+3,0 мл воды для внутримышечных в/м инъекций 2 раза в сутки), противовоспалительную (диклофенак 3 мл/сут в/м), симптоматическую (кетопрофен 2 мл в/м при болях), инфузионную терапию (ацесоль 400 мл в/в капельно 1 р/сут, натрия хлорид 0,9% 400 мл/сут в/в капельно однократно), проводилась профилактика тромбозов легочной артерии и тромбоза глубоких вен, согласно рекомендациям (энопарин натрия 0,4 подкожно вечером). После выписки пациент продолжил прием тамсулозина 0,4 мг 5 месяцев, свечи с диклофенаком 10 дней, затем с лонгидазой № 20, левофлоксацин 500 мг/сут 10 дней, растительные уроантисептики. Мочеиспускание естественным путем нормализовалось, швы сняты на 10-й день.

В конце 2021 г. проведено контрольное лабораторно-инструментальное обследование и выявлено, что даже при непродолжительном прекращении приема препаратов калия-магния и железа наблюдалось их лабораторное снижение ниже нормы (калий – 3,8–4,0, магний – 0,71 ммоль/л; ферритин – 18,0 мкг/л). Липидограмма и гликированный гемоглобин в норме. При бактериологическом посеве мочи (08.12.2021) рост микрофлоры в аэробных условиях отсутствует.

Также через полгода после тяжелого течения болезни были определены антитела класса иммуноглобулина G к COVID-19: в августе 2021 г. АнТ к RBD-домену S-белка выше 13,0 КП, в ноябре 2021 г. – выше 11,0 КП.

Лечение продолжается по прежней схеме (бисопролол – 1,25 мг 2 раза в сутки, амлодипин+периндоприл 5/4 мг 1/2–1 таблетка в сутки, аписабан 5 мг 2 раза в сутки, рабепразол 10 мг, розувастатин 20 мг, препараты калия-магния, железа; чередование различных антиоксидантов-антигипоксантов, метаболических препаратов). Эпизоды ФП возникают редко (1–2 раза в месяц – несколько месяцев), как правило, связаны с физической или психоэмоциональной нагрузкой. Для самоконтроля состояния в домашних условиях приобретены портативные приборы (к имеющимся тонометру и глюкометру) – кардио-флэшка, пульсоксиметр. Наблюдение за пациентом продолжается.

Обсуждение

Поскольку для COVID-19 характерны полисистемное поражение, воспаление по типу «цитокинового шторма» (с дисбалансом про- и противовоспалительных медиаторов), иммунологическая дисфункция, эндотелиит, диффузное альвеолярное повреждение легочной ткани (отек и фиброз с нарушением механизмов газообмена и развитием гипоксии), патогенетически обосновано применение на всех этапах лечения и реабилитации антигипоксантов-антиоксидантов, метаболических, витаминов и микроэлементов, цитопротекторов, противфиброзных и иммуностимулирующих препаратов [1–3].

Отдельно следует выделить препарат полидигидроксибензилтиосульфат натрия, разработанный в 1970-е гг. и применяемый в медицинской практике с 1996 г. в качестве синтетического антигипоксанта прямого энергизирующего действия.

Механизм его действия заключается в создании искусственного обходного пути взамен заблокированной (в условиях гипоксии) электронтранспортной функции I-го митохондриального ферментного комплекса (МФК I) дыхательной цепи митохондрий с восстановлением образования основных

энергетических субстратов (АТФ и креатинфосфата) и активацией систем транспорта кислорода от эритроцитов в ткани [6].

Также для данного препарата доказано [7–10]:

- противовоспалительная активность в эксперименте и клинической практике (сопоставимая с таковой от ибупрофена и оригинального симвастатина) за счет подавления перекисного окисления липидов (активных форм кислорода; снижение на 27% уровня малонового диальдегида и других провоспалительных цитокинов и показателей системного иммунного воспаления) и стимуляции антиоксидантной защиты (4-кратное повышение активности супероксиддисмутазы);
- уменьшение воспаления в бронхолегочной ткани (улучшение дыхательных объемов при спирометрии, уменьшение одышки, повышение усвоения кислорода в условиях гипоксии, снижение частоты обострений хронической обструктивной болезни легких в 1,6 раза и сокращение сроков лечения обострения на 2,3 дня);
- уменьшение гранулематозного воспаления в сосудистой стенке на фоне

атеросклероза (улучшение параметров липидограммы) и уменьшение жировой инфильтрации печени;

- улучшение качества жизни и др.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что новая коронавирусная инфекция проявилась у пациента преклонных лет с уникальным сочетанием кожных, бронхолегочных, сердечно-сосудистых, урологических проявлений и осложнений. Латентный железодефицит и скрытая анемия сложного генеза усугубляли дыхательную недостаточность, гипоксию и ХСН. Дополнительным источником бактериальной инфекции служили эпицистостома и мочевого катетер, установленный по экстренным показаниям. Вирусный миокардит или кардиомиопатия и электролитные нарушения привели к развитию сложных нарушений ритма, которые провоцируются эмоциональными и физическими триггерами.

За полгода (на фоне COVID-19 и его последствий) 80-летнему пациенту проведены 2 урологические операции (эпицистостомия и ТУРП), 5 СКТ ОГК (3 – в ЦРБ, 2 – амбула-

торно в двух ЛПУ экспертного класса), 3 рентгена (1 – грудной клетки и 2 – по урологии), около 10 УЗИ (сердца, сосудов, по урологии), получено около 10 курсов различных антибиотиков и множество других необходимых лекарственных препаратов. Также пациенту под анестезией проводилось удаление нескольких зубов с последующим зубопротезированием (с учетом выпавших «коронок» за время стационарного лечения в феврале 2021 г.).

Преодолеть полученную нагрузку (инфекционную, лекарственную, диагностическую, хирургическую, эмоциональную) безусловно помогли ведение здорового образа жизни до заболевания, моральная поддержка и необходимый уход родственников (личного врача), персонализированный подбор медикаментозной терапии и регулярный прием препаратов общего спектра действия, повышающих защитные силы организма (в т.ч. антигипоксантов-антиоксидантов, метаболитов).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 15 (22.02.2022), 245 с. [Interim guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)» Version 15 (22.02.2022), 245 p. (In Russ.)].
2. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пособие для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М., 2020. 112 с. [Fundamentals of immunorehabilitation in case of a new coronavirus infection (COVID-19). A guide for doctors. Ed. by M.P. Kostinov. M., 2020. 112 p. (In Russ.)].
3. Два года пандемии COVID-19 (Электронный ресурс. Доступ 12.02.2022). [Two years of the COVID-19 pandemic (Electronic resource. Accessed 02/12/2022). (In Russ.)]. URL: <http://10ner-uz.pф/2022/02/02/медицинский-календарь-2022-2-года-пандемии>.
4. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 – NICE, RCGP, and SIGN. 1.13 published on 01.02.2022. 106 p.
5. ВОЗ. Клиническое определение случая состояния после COVID-19 методом дельфийского консенсуса. 6 октября 2021 г. 30 с. (WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1). [WHO. Clinical case definition post-COVID-19 by Delphi consensus. October 6, 2021 30 p. (WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1). (In Russ.)].
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012;10(3):3–12. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. Pharmacodynamics and clinical use of antihypoxants. Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2012;10(3):3–12. (In Russ.)].
7. Окуневич И.В., Хныченко Л.К., Шабанов П.Д. Влияние гипоксена на изменение показателей липидного обмена в условиях экспериментальной дислипидемии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014;12(3):26–9. [Okunevich I.V., Khnychenko L.K., Shabanov P.D. Influence of hypoxen on changes in lipid metabolism parameters under conditions of experimental dyslipoproteinemia. Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2014;12(3):26–9. (In Russ.)].
8. Хныченко Л.К., Окуневич И.В. Противовоспалительная активность гипоксена в эксперименте. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2015;13(3):35–8. [Khnychenko L.K., Okunevich I.V. Anti-inflammatory activity of hypoxene in the experiment. Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2015;13(3):35–8. (In Russ.)].
9. Батаев Х.М., Дадаев М.Ш. Эффективность применения антиоксиданта гипоксена в комплексной терапии больных с хроническим обструктивным бронхитом на динамику показателей

системы «ПОЛ-АОЗ». Здоровье и образование в XXI в. 2017;19(7):10–6. [Bataev Kh.M., Dadaev M.Sh. The effectiveness of the use of the antioxidant hypoxen in the complex therapy of patients with chronic obstructive bronchitis on the dynamics of the parameters of the «LPO-AOD»

system. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke=Health and Education Millennium. 2017;19(7):10–6. (In Russ.).

10. Воробьева О.В. Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19. Неврология. Психиатрия. 2021;20(5):13–

9. [Vorob'eva O.V. Complex therapy of the consequences of coronavirus infection COVID-19. Nevrologiya. Psikihiatriya. 2021;20(5):13–9. (In Russ.).

Поступила / Received: 28.02.2021

Принята в печать / Accepted: 21.03.2021

Автор для связи: Александра Владимировна Таранцова, к.м.н., врач-терапевт высшей квалификационной категории Областного центра здоровья МБУЗ «Городская поликлиника № 10» Ростова-на-Дону, врач-физиотерапевт, Ростов-на-Дону, Россия; alexandrina-2015@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1447-1973

Corresponding author: Aleksandra V. Tarantsova, Cand. Sci. (Med.), Therapist of the Highest Qualification Category, Regional Health Center «City Polyclinic № 10 of Rostov-on-Don», Physical Therapist, Rostov-on-Don, Russia; alexandrina-2015@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1447-1973

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Уважаемые авторы приглашаем Вас к сотрудничеству с журналом «Фарматека».

«Фарматека» – это рецензируемый медицинский журнал, входящий в перечень ВАК, выпускающий 14 постоянных тематических номеров в год по разным специальностям, а также несколько специализированных выпусков по узким тематикам.

К рассмотрению принимаются статьи, напечатанные стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервал, рисунки предоставляются отдельно. Статья должна содержать официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней – подписи всех авторов, подтверждающие право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

Статья должен включать:

1. название;
2. фамилии и инициалы авторов, ORCID/Scopus ID всех авторов;
3. аффилиацию – полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
4. информацию об авторе для корреспонденции: ФИО полностью, ученая степень, должность, место работы, контакты (e-mail, телефон);
5. резюме и ключевые слова (на русском и английском языках);
6. рисунки и таблицы (на усмотрение автора);
7. библиографию.

В конце статьи должны быть раскрыты конфликт интересов и источник финансирования.

Все материалы предоставляются по электронной почте на адрес редакции: pharmateca@yandex.ru

Резюме

Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. Также указываются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Для оригинальных статей обязательно наличие структурированного резюме (обоснование, цель, методы, результаты, заключение).

Текст

Объем оригинальной статьи около 7–8 страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страницы. Обзоры не должны превышать 12 страниц. Для статей разного типа существуют соответствующие шаблоны оформления и структурирования, представленные на сайте журнала.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно упоминанию ее в тексте. Столбцы в таблице должны иметь краткие заголовки. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в сносках.

Иллюстрации и подписи к ним. Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение от 300 dpi, размер от 1 Мб. Нумерация рисунков дается арабскими цифрами согласно порядку их упоминания в тексте. Подпись к рисунку состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

Библиография. Источники перечисляются строго в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), арабскими цифрами в квадратных скобках. Для русскоязычных источников оформляется транслитерация (авторы и название журнала – транслитерация, название статьи/книги – английский перевод). Если статья, имеет DOI, необходимо его указать.

Примеры оформления:

Книги

1. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987. [Postnov Yu.V., Orlov S.N. Primary hypertension as a pathology of cell membranes. Moscow, 1987. (In Russ.).]
2. Levey A.S. Clinical evaluation of renal function. In Greenberg A. (ed.) Primer on kidney disease. San Diego (California): Academic Press, 1998. P. 20–27.

Журналы

1. Вербовая Н.И., Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание остеопротегерина и адипокинов при гипотиреозе у женщин. Врач. 2014;8:66–8. [Verbovaya N.I., Kapralova I.YU., Verbovoj A.F. The content of osteoprotegerin and adipokines in hypothyroidism in women. Vrach. 2014;8:66–8. (In Russ.).]
2. Peralta C.A., Shlipak M.G., Wasser-Fyr C., Bosworth H., Hoffman B., Martins S., Oddone E., Goldstein M.K. Association of antihypertensive therapy and diastolic hypotension in chronic kidney disease. Hypertension. 2007;50:474–80. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.107.088088

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, к публикации не принимаются. Статьи, несоответствующие указанным требованиям, могут быть возвращены авторам без рассмотрения.

По всем интересующим вопросам просьба обращаться в редакцию: тел. 8 (909) 150-02-82; e-mail: pharmateca@yandex.ru

Редакция журнала также помогает в подготовке и выпуске книг и методических пособий.

© Коллектив авторов, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.3.99-103>**Случай успешного лечения синдрома Дресслера**Е.Г. Быкова¹, А.С. Шкурят², М.И. Иванова¹, С.А. Болдуева¹, М.В. Рождественская¹¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия² Ленинградский областной онкологический диспансер им. Л.Д. Романа, Санкт-Петербург, Россия**Case of successful treatment of Dressler's syndrome**E.G. Bykova¹, A.S. Shkurat², M.I. Ivanova¹, S.A. Boldueva¹, M.V. Rozhdestvenskaya¹¹ North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia² Leningrad Regional Oncological Dispensary n.a. L.D. Roman, St. Petersburg, Russia

В настоящее время ишемическая болезнь сердца по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем кардиологии, что обусловлено местом данной патологии в структуре летальности и ее влиянием на качество жизни пациентов. С другой стороны, в связи с широким использованием эндоваскулярных методов лечения инфаркта миокарда реже встречается такое осложнение, как постинфарктный перикардит, синдром Дресслера. При этом пациенты с осложненным течением инфаркта миокарда нередко имеют коморбидную патологию, что сопряжено со значительными трудностями в назначении лекарственной терапии. Представленный клинический случай демонстрирует развитие затяжного варианта синдрома Дресслера у коморбидной пациентки, а также связанные с этим сложности в ведении больной и назначении полного объема патогенетической терапии. Тщательный анализ клинических проявлений, динамическое наблюдение за пациенткой позволили своевременно выявить редко встречающееся позднее осложнение инфаркта миокарда, назначить адекватную терапию, тем самым обеспечить должную реабилитацию.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, эпистенокардитический перикардит, синдром Дресслера, двойная антитромбоцитарная терапия, клинический случай, фракционный резерв кровотока

Для цитирования: Быкова Е.Г., Шкурят А.С., Иванова М.И., Болдуева С.А., Рождественская М.В. Случай успешного лечения синдрома Дресслера. Фарматека. 2022;29(3):99–103. doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.99-103

Currently, coronary artery disease is still one of the most urgent problems of cardiology, due to the place of this pathology in the structure of mortality and its impact on the quality of life of patients. On the other hand, due to the widespread use of endovascular methods for the treatment of myocardial infarction, such complications as postinfarction pericarditis and Dressler's syndrome are less common. At the same time, patients with a complicated course of myocardial infarction often have a comorbid pathology, which is associated with significant difficulties in prescribing drug therapy. The presented clinical case demonstrates the development of a protracted variant of Dressler's syndrome in a comorbid patient, as well as the associated difficulties in managing the patient and prescribing the advanced pathogenetic therapy. Thorough analysis of clinical manifestations, dynamic monitoring of the patient allowed timely identification of a rare late complication of myocardial infarction, prescribing adequate therapy, thereby ensuring proper rehabilitation.

Keywords: myocardial infarction, episteno-cardic pericarditis, Dressler's syndrome, dual antiplatelet therapy, clinical case, fractional blood flow reserve

For citations: Bykova E.G., Shkurat A.S., Ivanova M.I., Boldueva S.A., Rozhdestvenskaya M.V. Case of successful treatment of Dressler's syndrome. Farmateka. 2022;29(3):99–103. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.99-103

Введение

В настоящее время в связи с проведением ранней реперфузионной терапии при инфаркте миокарда (ИМ) достаточно редко встречается такое осложнение, как постинфарктный перикардит, который клинически может проявляться в виде двух форм: эпистенокардитического и позднего постинфарктного перикардита – синдрома Дресслера (СД) [1, 3].

Патогенез СД имеет аутоиммунный механизм, обусловленный аутоенси-

билизацией к миокардиальным и перикардиальным антигенам. В классическом варианте СД протекает с явлениями полисерозита (перикардит и/или плеврит), артрита (поражение плечевого сустава) и сопровождается синдромом системного воспалительного ответа (лихорадка, лейкоцитоз, увеличение уровней СРБ и СОЭ) и в большинстве случаев – эозинофилией. При атипичном течении возможно развитие пневмонита (что напоминает очаговую или застойную пневмонию), васкулита,

гломерулонефрита, гепатита или бронхообструктивного синдрома.

Лечение СД – трудная задача и в первую очередь требует назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Применение этих лекарственных средств пациентами с острым коронарным синдромом, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, значительно повышает риск геморрагических осложнений, что требует более тщательного наблюдения.

Ввиду небольшой распространенности СД, значительной вариабельности сроков возникновения и клинической картины данной патологии, недостаточности необходимой медицинской литературы, а также для описания особенностей ведения коморбидной пациентки мы решили поделиться следующим клиническим наблюдением.

Клинический случай

Пациентка С. 60 лет с множественными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ожирение, длительный анамнез сахарного диабета 2 типа и гипертонической болезни, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям) в октябре 2019 г. была экстренно госпитализирована в стационар с жалобами на интенсивный болевой синдром в грудной клетке длительностью более 4 часов без положительного эффекта от приема НПВП, нарастание слабости, повышение температуры тела до 38,5°C. Из анамнеза известно, что впервые жгучие, сжимающие боли за грудиной без четкой связи с физической нагрузкой, иррадиирующие в межлопаточную область, продолжительностью около часа стала отмечать с начала сентября 2019 г. Болевой синдром пациентка связывала с проявлениями остеохондроза и самостоятельно принимала НПВП с частичным положительным эффектом. Спустя месяц развился затяжной приступ загрудинных болей сжимающего характера, сопровождавшийся резкой слабостью, но и тогда за медицинской помощью пациентка не обратилась, продолжала принимать НПВП. Спустя еще 3 дня возник рецидив болевого синдрома в грудной клетке продолжительностью более 4 часов с нарастанием слабости и появлением фебрильной лихорадки. Данный болевой синдром пациентка также пыталась купировать НПВП, увеличив дозу. Но в связи с отсутствием эффекта от приема препаратов была вызвана скорая медицинская помощь, и пациентка госпитализирована в ОРИТ кардиологического отделения клиники им. Петра Великого. При поступлении состояние было расценено как тяже-

лое. На ЭКГ очаговые изменения ниже-боковой стенки (в отведениях II, III, aVF, V₄-V₆, подъем сегмента ST, отрицательные зубцы T); уровень тропонина в динамике 2379–2740 пг/мл; по данным ЭХО-КГ – базальная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) 17 мм, гипокинезия задней и нижней стенок ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП) на всем протяжении, дискинезия базального сегмента нижней стенки, акинезия верхушки ЛЖ, сократимость миокарда визуально легко снижена, фракция выброса – 55,2%, расхождение листков перикарда за задней стенкой ЛЖ на 4 мм. По данным коронароангиографии (КАГ) тромботическая окклюзия средней трети правой коронарной артерии, в передне-межжелудочковой ветви (ПМЖВ) тандемный стеноз средней трети до 70%, в остальном – без гемодинамически значимых изменений. Одномоментно (после получения нагрузочных доз тикагрелора и ацетилсалициловой кислоты) выполнена тромбоаспирация из правой коронарной артерии и ее баллонная ангиопластика со стентированием (2 DES с формированием зоны overlap). В последующем назначена двойная антитромбоцитарная терапия (тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки), а также пациентка получала антигипертензивные, липидснижающие, диуретические средства, инсулинотерапию. Во время наблюдения в ОРИТ больная предъявляла жалобы на ноющие, длительные неинтенсивные боли за грудиной, при аускультации по левому краю грудины выслушивался шум трения перикарда, зарегистрировано повышение уровня СРБ до 305,02 мг/л. Данные изменения были расценены как эпистенокардитический перикардит. Также регистрировались кратковременные пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), в связи с чем были внесены изменения в лекарственную терапию: добавлен амиодарон, антикоагулянт (ривароксабан 15 мг), выполнена замена тикагрелора на клопидогрел и отменена ацетилсалициловая кислота в связи с необходимостью назначения НПВП (ибупрофена).

На третьи сутки от момента госпитализации пациентка была переведена на кардиологическое отделение в удовлетворительном состоянии. На момент перевода болевой синдром в грудной клетке отрицала, но предъявляла жалобы на дизурию (режущие боли при мочеиспускании, недержание мочи), макрогематурию, возникших после катетеризации мочевого пузыря в условиях ОРИТ.

При объективном осмотре: телосложение гиперстеническое, индекс массы тела соответствует ожирению 1-й степени. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, пастозность голеней и стоп. Грудная клетка не деформирована, при перкуссии ясный легочный звук, при аускультации дыхание жесткое. Расширение левой границы сердца. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шум трения перикарда не выслушивался. Артериальное давление – 130/80 мм рт.ст., пульс – 72 удара в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Увеличение живота за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, резко болезненный над лоном. Печень по краю реберной дуги, при пальпации безболезненна.

С учетом жалоб, данных объективного осмотра и результатов лабораторно-инструментальных исследований (анализов крови и мочи, УЗИ почек и мочевого пузыря) диагностировано обострение хронического цистита с макрогематурией и протеинурией, развитием постгеморрагической анемии (со снижением уровня гемоглобина со 120 до 94–87 г/л), что потребовало назначения антибактериальных препаратов и препаратов железа, отказа от НПВП.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика, состояние пациентки стабилизировалось, проводилось расширение двигательного режима. При выполнении суточного мониторинга ЭКГ (на 12-е сутки ИМ) регистрировались одиночные наджелудочковые экстрасистолы (всего 13 за время наблюдения).

Однако на 19–20-е сутки ИМ появились жалобы на боли в области правого плечевого сустава, усиливавшиеся при отведении руки, боли по перед-

ней стенке правой половины грудной клетки, возникающие на вдохе, повышение температуры тела до 38,4°C. При аускультации по правому краю грудины на уровне 2–3-го межреберья выслушивался грубый шум трения перикарда. По данным клинического анализа крови обращал на себя внимание лейкоцитоз ($13,8 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные – 8%, сегментоядерные – 68%), повышение СОЭ до 53 мм/ч, повышение уровня фибриногена до 7,64 г/л. При повторном ЭХО-КГ-исследовании выявлено формирование задне-нижней аневризмы ЛЖ, умеренное увеличение левого предсердия, расхождение листков перикарда за стенкой правого желудочка на 16–17–20 мм, за правым предсердием на 1–18 мм, за задней стенкой ЛЖ на 17 мм, утолщение листков перикарда, между которыми определялись множественные нити фибрина. Жидкость в плевральной полости слева.

На основании предъявляемых жалоб, анамнеза (позднее обращение за медицинской помощью, рецидивирующее течение ИМ, развитие эпистенокардитического перикардита в раннем постинфарктном периоде), объективных данных (повышение температуры тела до фебрильных цифр, грубый шум трения перикарда, артрит, плеврит), а также результатов лабораторно-инструментальных исследований (нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, большая зона повреждения с формированием аневризмы ЛЖ, утолщение листков перикарда с множественными нитями фибрина, жидкость в полости перикарда), данные изменения были расценены как проявление позднего осложнения ИМ – СД.

Пациентке была возобновлена терапия ибупрофеном 600 мг/сут. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика клинических проявлений, при повторном проведении ЭХО-КГ уменьшилось расхождение листков перикарда за задней и боковой стенками ЛЖ до 5–6–7 мм, за правым желудочком до 6 мм, признаков констрикции не найдено, но спустя 5 суток зарегистрировано

нарастание выпотного плеврита слева до 7–8-го ребра (по данным объективного осмотра и результатам рентгенографии органов грудной клетки). На основании этих данных принято решение об увеличении дозы ибупрофена до 1200 мг/сут. Однако в связи с возникновением тошноты и позывов на рвоту пациентка самостоятельно отменила прием ибупрофена. С учетом плохой переносимости высокой дозы ибупрофена и сохраняющегося выпотного плеврита слева принято решение о продолжении терапии препаратом в дозе 600 мг/сут до 7 дней.

На 3–4-е день от начала данной терапии отмечено улучшение самочувствия: исчезла боль в груди и правом плечевом суставе, произошла нормализация температуры тела. В контрольном анализе крови имелось место снижение уровня лейкоцитов до $8,3 \times 10^9/\text{л}$, СРБ до 9,98 мг/л, а также нарастание уровня гемоглобина до 96–109–120 г/л. На 29-е сутки ИМ пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

У пациентки с высоким риском кровотечения (HAS-BLED 3 балла) на фоне приема антикоагулянта и антиагреганта (ривароксабан 15 мг, клопидогрел 75 мг), ибупрофена в дозе 600 мг/сут. (на протяжении 2 дней до 1200 мг/сут.), но в отсутствие пароксизмов ФП (регистрировались только в остром периоде ИМ) и значимого увеличения размеров левого предсердия риск рецидива ФП был определен как низкий. На основании этих данных принято решение об отмене амиодарона с необходимостью дальнейшего наблюдения на амбулаторном этапе (контроль ритма). В отсутствие пароксизмов ФП рекомендована отмена антикоагулянта (ривароксабана) и назначение двойной антитромбоцитарной терапии (клопидогрел/тикагрелол+ацетилсалициловая кислота).

При выписке пациентке рекомендован прием следующих препаратов: клопидогрел, ривароксабан, аторвастатин, бисопролол, эналаприл, ивабравадин, торасемид, рабепразол, сорбифер дурулес, метформин, гликлазид, ибупрофен. Рекомендованы ЭХО-КГ-контроль и проведение стресс-ЭХО-

КГ для верификации значимости стеноза в ПМЖВ.

При активном наблюдении за пациенткой стало известно, что в начале декабря 2019 г. она была госпитализирована в связи с развитием пароксизма ФП. В связи с чем был возобновлен прием амиодарона в дозе 200 мг/сут., в остальной терапии оставалась прежней. При рентген-контроле органов грудной клетки в левой плевральной полости определялось незначительное количество жидкости в переднем отделе реберно-диафрагмального синуса. По данным ЭХО-КГ: фракция выброса – 68%, межжелудочковая перегородка утолщена в базальном сегменте до 14 мм, задне-нижняя базальная аневризма ЛЖ, левое предсердие умеренно увеличено, расхождение листков перикарда за задней и боковой стенками ЛЖ на 6 мм, за правым желудочком на 6–8 мм. Также с декабря 2019 г. пациентку стали беспокоить периодически возникающие давящие боли за грудиной и одышка при ходьбе на расстоянии 20 метров, при подъеме на 1-й этаж, купирующиеся самостоятельно в покое (до 10 минут). Принимая во внимание характер болевого синдрома у пациентки, перенесшей ИМ, для принятия решения о гемодинамической значимости имеющихся изменений (тандемный стеноз – 70% средней трети ПМЖВ) показано выполнение стресс-ЭХО-КГ, но развитие пароксизмов ФП затрудняло проведение и интерпретацию данного теста. В связи с чем было принято решение о выполнении плановой КАГ с определением фракционного резерва кровотока (FFR) ПМЖВ. При плановой госпитализации в апреле 2020 г. по данным КАГ с FFR ПМЖВ – Pd/Pa=0,95, FFR=0,82. Стеноз средней трети ПМЖВ признан гемодинамически незначимым, остальные артерии без значимых стенозов. Показаний к проведению реваскуляризации миокарда не получено. К проводимой терапии добавлены антиангинальные препараты. При очередном контроле ЭХО-КГ – избытка жидкости в полости перикарда не найдено, расхождение листков перикарда за задней стенкой ЛЖ на 3–4 мм. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана

из стационара, рекомендованы следующие препараты: клопидогрел, ривароксабан, аторвастатин, молсидомин, амиодарон, метопролол, лозартан, торасемид, спиронолактон, гликлазид, метформин, эзомерпазол.

Обсуждение

СД относится к редко встречающимся в настоящее время осложнениям ИМ, т.к. его развитие чаще связано с большими размерами инфаркта, поздним обращением и отсутствием реперфузионной терапии. Данная патология впервые описана в 1955 г. американским врачом William Dressler (1890–1969) как осложнение ИМ. Вопросы диагностики и лечения постинфарктного перикардита освещены в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) при участии Европейской организации кардиоторакальной хирургии (EACTS) по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда от 2015 г. В литературе последних лет данный вопрос представлен отдельными клиническими наблюдениями.

Вовлечение перикарда после острого ИМ относится к группе «синдромов после поражения сердца» (СППС), что означает совокупность воспалительных перикардиальных синдромов, включающих перикардит после ИМ, постперикардиотомический синдром и посттравматический перикардит (как ятрогенный, так и нет) [1].

После острого ИМ возможно развитие трех сценариев повреждения перикарда – выпот, ранний инфаркт-ассоциированный перикардит и поздний перикардит или СД. Ранний постинфарктный перикардит обычно развивается через несколько дней после ИМ и проходит самостоятельно, встречается у 5–10% больных. Его патогенез связан с переходом воспаления с некротизированного миокарда на перикард. Данный вариант чаще протекает бессимптомно, и диагноз устанавливается на основании появления шума трения перикарда по левому краю грудины и данных ЭХО-КГ. На настоящий момент встречается довольно редко из-за раннего проведения чрескожного коронарного вмешательства, и обычно связан

с поздней реперфузией или ее безуспешностью [2].

СД обычно развивается спустя 2–6 недель после ИМ, но также может быть ранним – при появлении первых симптомов в течение 7 дней, или поздним – с формированием клинической картины позже 2 месяцев, в некоторых случаях встречается рецидивирующее и затяжное течение [1].

Поздний постинфарктный перикардит также из-за раннего проведения чрескожного коронарного вмешательства встречается довольно редко (менее чем у 1% лиц, перенесших ИМ), и чаще всего отражает большой размер ИМ и/или позднюю реперфузию. Встречаются варианты, когда СД является продолжением раннего постинфарктного перикардита после субэндокардиального ИМ [3].

При подозрении на поздний постинфарктный перикардит больной подлежит госпитализации для проведения дифференциальной диагностики, подбора рациональной терапии и исключения тампонады сердца.

Диагноз СППС, который включает и поздний постинфарктный перикардит, может быть поставлен после повреждения сердца на основании следующих клинических критериев: (1) лихорадка без выясненных причин; (2) перикардитическая или плевритическая боль в груди; (3) шумы перикарда или плевры; (4) данные за выпот в перикард и/или (5) плевральный выпот с повышением уровня СРБ [1]. В представленном клиническом случае присутствуют все вышеперечисленные критерии. Наличие признаков артрита и плеврита подтверждает диагноз «классического» СД и свидетельствует о системном характере осложнений.

Согласно клиническим рекомендациям, основное лечение СППС заключается в назначении НПВП, возможно в сочетании с колхицином. В качестве НПВП рекомендовано применение ацетилсалициловой кислоты или ибупрофена. Применение больших доз ацетилсалициловой кислоты (до 3000 мг в сутки, согласно рекомендациям) сопряжено с высоким риском нежелательных явлений. В нашем случае трудность проводимого лечения опре-

делялась сочетанием нескольких факторов: необходимостью назначения антитромбоцитарной терапии пациентке с ИМ и на фоне имплантации стентов, необходимостью назначения антикоагулянтной терапии по поводу ФП, развитием геморрагического синдрома (гематурия, обусловленная геморрагическим циститом) и постгеморрагической анемии, необходимостью противовоспалительного лечения по поводу СД и развитием побочных эффектов на фоне применения рекомендованных доз НПВП. Терапия, назначенная с учетом всех этих факторов, позволила добиться удовлетворительного клинического результата и избежать развития нежелательных эффектов.

Таким образом, мы встретились с развитием затяжного варианта СД, трудностями в ведении пациентки и назначении полного объема патогенетической терапии. Тщательный анализ клинических проявлений и динамическое наблюдение за пациенткой позволили своевременно выявить редко встречаемое позднее осложнение ИМ, назначить адекватную терапию и тем самым обеспечить должную реабилитацию в последующем.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует современному врачу, как классический клинический подход к ведению пациента с СД может сочетаться с использованием стандартизованных методов лечения согласно рекомендациям. Правильная клиническая интерпретация данных позволяет не пропустить редко встречающуюся патологию. Применение клинических рекомендаций в сочетании с индивидуализацией лечения коморбидной пациентки позволило получить хороший клинический результат.

Согласие пациента

Информированное добровольное согласие пациента отсутствует.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015. Doi: eart10.1093/eurheartj/ehv318.
2. Дёмин А.А., Дробышева В.П. Болезни перикарда. *Российский кардиологический журнал*. 2016;1(129):90–8. [Demina A.A., Drobysheva V.P. Diseases of the pericardium. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2016;1(129):90–8. Doi: 10.15829/1560-4071-2016-1-90-98.
3. Гуревич М.А. Вопросы диагностики, дифференциации и терапии перикардитов. *Трудный пациент*. 2016;14(4–5):11–6. [Gurevich M.A. Issues of diagnosis, differentiation and therapy of pericarditis. *Trudnyi patsient*. 2016;14(4–5):11–6.

Поступила / Received: 18.01.2022

Принята в печать / Accepted: 25.02.2022

Автор для связи: Елена Григорьевна Быкова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; bykovaelenag@mail.ru

Corresponding author: Elena G. Bykova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; bykovaelenag@mail.ru

ORCID:

Быкова Е.Г. (Bykova E.G.), <https://orcid.com/0000-0001-9902-2338>Шкурят А.С. (Shkurat A.S.), <https://orcid.org/0000-0001-8918-3701>Иванова М.И. (Ivanova M.I.), <https://orcid.org/0000-0002-3438-9742>Болдуева С.А. (Boldueva S.A.), <https://orcid.org/0000-0002-1898-084X>Рождественская М.В. (Rozhdestvenskaya M.V.), <https://orcid.org/0000-0002-6298-547X>

ТЕРАПИЯ + ФАРМАТЕКА

Уважаемые читатели! Предлагаем Вам оформить подписку на комплект журналов «Фарматека» и «Терапия» на специальных условиях, непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная, своевременная доставка на самых выгодных условиях.

СПЕЦИАЛЬНОЕ ПРЕДЛОЖЕНИЕ!

www.bionika-media.ru

Стоимость на 2022 год:

14 номеров журнала «Фарматека» +
10 номеров журнала «Терапия»6 300
рублей за комплектСтоимость подписки на первое
полугодие 2022 года:7 номеров журнала «Фарматека» +
5 номеров журнала «Терапия»3 500
рублей за комплект

Оформить подписку Вы можете обратившись по телефону:
8(495) 786 25 41 и по e-mail: podpiska@bionika.ru.

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму
доставки издания и подготовят необходимые документы.



16+ Реклама

bionika media

ФАРМАТЕКА
ТЕРАПИЯ



рецензируемый журнал

ФАРМАТЕКА

основан в 1933 году

для практикующих врачей



Правила оформления подписки на журнал "Фарматека" через издательство

Если вы оформляете подписку на юридическое лицо, перечислите деньги платежным поручением.

Если вы оформляете подписку на частное лицо, вы можете оплатить подписку почтовым переводом или через Сбербанк, используя форму ПД-4.

В платежном документе (платежном поручении или форме ПД-4) нужно указать:

- точный адрес доставки, включая почтовый индекс;
- период подписки;
- контактное лицо;
- контактный телефон.

Название издания	Период подписки	Цена, руб.
Журнал "Фарматека"	Один номер из №№1-14 2022	286,00
Журнал "Фарматека"	Январь-июнь №1-7 2022	2002,00
Журнал "Фарматека"	Январь-декабрь №1-14 2022	3696,00

№

Тематический план выхода специализированных выпусков журнала в 2022 году

1	Педиатрия
2	Гастроэнтерология / Гепатология
3	Неврология / Кардиология
4	Эндокринология
5	Пульмонология / ЛОР / ОРВИ / Инфекционные заболевания
6	Репродуктивное здоровье
7	Онкология
8	Дерматология / Аллергология
9	Педиатрия
10	Пульмонология / Инфекционные заболевания / ЛОР / ОРВИ
11	Онкология
12	Эндокринология
13	Неврология / Ревматология / Кардиология
14	Дерматология / Аллергология

ООО "Бионика Медиа",
117485, г. Москва,
ул. Обручева, 30/1, стр. 2
ОГРН 1107746041963,
ИНН 7726645530,
КПП: 772801001,
Р/с 40702810238110013468
в ПАО Сбербанк России г. Москва,
БИК: 044525225
к/с 30101810400000000225

Адрес редакции:
117485, г. Москва,
ул. Обручева, 30/1, стр. 2
ООО "Бионика Медиа"
журнал "Фарматека"

тел. редакции:

+7 (495) 786-25-57

+7 (909) 150-02-82

E-mail:

pharmateca@yandex.ru
reklama@bionika-media.ru

подписка и распространение:

+7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail:

podpiska@bionika.ru

www.pharmateca.ru

ОТКРЫТА ПОДПИСКА

на 2022 год на журналы издательского дома «Бионика Медиа».



Вы можете узнать подробности и оформить подписку

на сайте:

или по телефону :



+7 (495) 786-25-41

ЭЛИКВИС®

апиксабан

Единственный ПОАК, который приводил к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП¹*



↓ **21%**
ИНСУЛЬТ /
СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



↓ **31%**
БОЛЬШОЕ
КРОВОТЕЧЕНИЕ



↓ **11%**
ОБЩАЯ
СМЕРТНОСТЬ



«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизненно важных исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE

10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Укажите инструкцию по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 25 мг или 5 мг эликсабана.
Показания к применению: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, включая один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атаксия в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопутствующая симптоматическая хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и / или болезнь периферических артерий). **Противопоказания:** одновременное применение с препаратами, содержащими ингибиторы митохондриальной цепи I или II, ингибиторы протонной помпы (ИПП), триазоламидной类药物, дигиталис (ЛДЗ); а также профилактика тромбозов и ВТЭ. **Противопоказания:** одновременное применение с апиксабаном или рибавирином (другим ингибитором репликации ВИЧ) или с другими препаратами, содержащими эликсабан. **Важные клинически значимые кровотечения:** кровотечения, связанные с применением эликсабана, характеризуются значимым риском большого кровотечения, существовавшим в настоящее время или недавно обострившемся в анамнезе, кровотечениями желудочно-кишечного тракта, тяжелым желудочно-кишечным кровотечением с высоким риском кровотечения, недавним кровоизлиянием головного или спинного мозга, недавним перенесенным оперативным вмешательством на головном или спинном мозге, а также на органах зрения, недавно перенесенным хирургическим вмешательством или подозреваемое кардиологическое расширение вен лица (включая артериовенозные мальформации, артериальную дисплазию или выявленные ангиоматозные или ангиоматозные изменения сосудов). **Нарушение функции почек:** с хронической почечной недостаточностью (СКФ ≤ 30 мл/мин) и / или тяжелое нарушение функции почек, встречающееся у пациентов, находящихся на диализе. **Возраст:** до 16 лет (данные о применении препарата отсутствуют). **Беременность:** наличие противопоказаний к применению препарата отсутствует. **Период грудного вскармливания:** наличие противопоказаний отсутствует. **Взаимодействие:** применение с другими антикоагулянтами, пероральными антагонистами витамина K, ингибиторами протонной помпы (ИПП), ингибиторами репликации ВИЧ (рибавирином и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.) по необходимости по ситуации, но пациент переводится не сразу или с перерывом эликсабана, или если необходимая информация о взаимодействии отсутствует, то в дозе, необходимой для поддержания стабильности терапевтического уровня или адекватности дозы. **Побочное действие:** частыми нежелательными реакциями были кровотечения различного локализации (носослезное, желудочно-кишечное, ректальное, кровотечения из носа, гематурия, кровотечения из кожи, гематома). **Особые указания:** у пациентов с диабетом, повышенным артериальным давлением, заболеваниями печени, почечной недостаточностью и / или заболеваниями желудочно-кишечного тракта. **Лабораторные показатели:** не требуются. **Дозировка:** 25 мг дважды в сутки; 5 мг дважды в сутки. **Условия хранения:** в защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°С до 30°С. **Срок годности:** 3 года. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подобная информация содержится в Инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов. При применении необходимо ознакомиться со специализированной инструкцией по применению препарата Эликвис®.**

¹По сравнению с варфарин. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQWiM MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев. В начале 2020 года. Статистически значимые различия рассчитаны по риндизональной статистике с учетом дозы. Эликвис® 2,5 мг дважды в сутки, Эликвис® 5 мг дважды в сутки, Эликвис® 2,5 мг дважды в сутки и Эликвис® 5 мг дважды в сутки. Дни назначенного лечения АСК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQWiM MIDAS¹. *** Показание упоминается при максимизированном объеме стандартных данных на основе ежедневных медицинских данных IQWiM и соответствующих годовых MIDAS¹.

1. Gøtzsche C.B. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine, Edward L. Peit Research Library. URL: <https://publib.library.cornell.org/contents/special-publication-new-eng-journal-medicine-data-overview>. 22.12.2020. 3. IQWiM MIDAS Sales Data 0200 Sales by Sell-Off date. 4. IQWiM MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q320. 5. MDRCS recommended administration within 24-hour period apixaban 5D, dabigatran 3D, edoxaban 3D, galixaban 3D, rivaroxaban 3D, dabigatran 3D. OADK – препарат антикоагулянт, НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ПОАК – прямой оральные антикоагулянты, АСК – антиагрегант аспирин К.

Реклама
Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновейшнз»
Россово, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на набережной» (Блж П)
Тел: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com
RP-ELI-RUS-1214_04.03.2021